

10/511840  
Rec'd JPTO 19 OCT 2004  
PCT/JPO 3/05024

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

18.04.03

#2

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2002年 4月23日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2002-121519

[ST.10/C]:

[JP2002-121519]

出 願 人  
Applicant(s):

塩野義製薬株式会社

REC'D 13 JUN 2003

WIPO

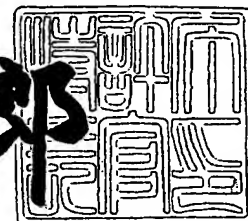
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月27日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3038970

【書類名】 特許願

【整理番号】 J101137667

【提出日】 平成14年 4月23日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/519

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺州5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

    【氏名】 瀬野 薫

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺州5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

    【氏名】 西 耕一

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内

    【氏名】 松尾 嘉之

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺州5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

    【氏名】 藤下 利夫

【特許出願人】

    【識別番号】 000001926

    【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100078282

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 山本 秀策

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001878

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710842

【プルーフの要否】 要

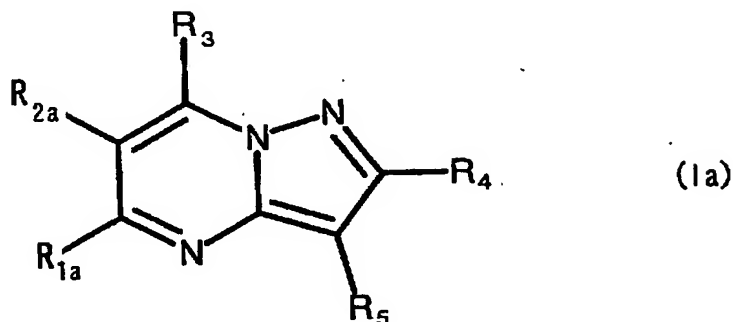
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体およびそれを含有するNAD(P)Hオキシダーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



(式中、

$R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3 \sim R_5$  は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロ環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、トリ置換シリルを示し、 $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3 \sim R_5$  は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成してもよい)



で示される化合物（但し、以下の（１）～（１０）：

（１） $R_{1a}$  は、水素、OH、低級アルキル、炭素数が３～８のシクロアルキル、ハロゲン低級アルキル、またはフェニル；

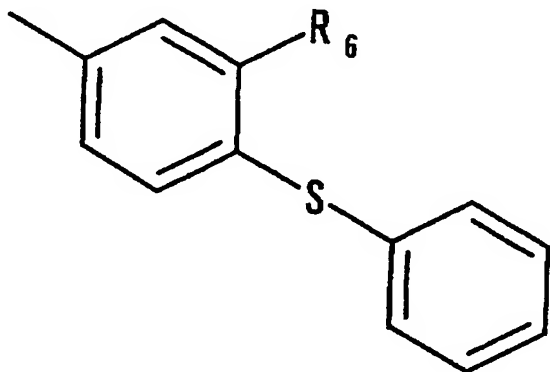
$R_{2a}$  は、水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、炭素数３～８のシクロアルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、カルボキシル、カルボキシ低級アルキル、 $-CONHR_6$ （ $R_6$ ：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、または低級アルキル）、シアノ、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシおよびフェニルチオ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル、フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル、ベンゾイル基、ハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選ばれる基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基；

$R_3$  は、水素、OH；

$R_4$  は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ハロゲン低級アルキル；

$R_5$  は、

【化２】



であり、

$R_6$  は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、

である化合物、

(2)  $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$  は、水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、(置換)フェニル；

$R_3$  は、(置換)アリール、(置換)ヘテロアリール、

である化合物、

(3)  $R_{1a}$  は、水素、(置換)低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、(置換)フェニル；

$R_{2a}$  は、水素、低級アルキル；

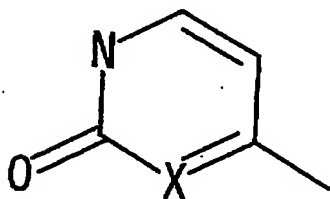
$R_3$  は、置換されていてもよいアミノ、

である化合物、

(4)  $R_{1a}$  は、水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、ニトロ；

$R_{2a}$  は、

【化3】



であり、Xは、CH、Nであり、 $R_{2a}$  の環上の窒素原子は置換されていてもよく；

$R_3$ 、 $R_5$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、ヘテロサイクリル、

である化合物、

(5)  $R_{1a}$  は、水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、 $NO_2$ 、 $NH_2$ ；

$R_{2a}$  は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換)アルケニル、(置換)アルキニル、(置換)アリール、(置換)ヘテロサイクリル、アルコキシNRR、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、(置換)ヘテロアリール；

$R_3$ 、 $R_4$  は、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロ；

$R_5$  は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換)ヘテロサイクリル、ハロ、OH、(置換)ヘテロアリール、  
である化合物、

(6)  $R_{2a}$  は、置換アセチルまたはヘテロ環で置換された低級アルキレンまたは低級アルケニレン；

$R_3$  は、置換されていてもよいフェニル、  
である化合物、

(7)  $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$  は、水素、ハロゲン、(置換)アルキル、(置換)アルケニル、(置換)アリール、(置換)アラルキル、(置換)ヘテロ環基、一緒になってアルキレン基；

$R_3$  は、置換されていてもよいアミノ、  
である化合物、

(8)  $R_{1a}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル)アミノ、アリール、ヘテロアリール；

$R_{2a}$  は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ；

$R_3$  は、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルコキシ；

$R_5$  は、アリール、  
である化合物、

(9)  $R_{1a}$  は、置換基としてカルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、および置換カルバモイルからなる群より選ばれる基で置換された、低級アルキル；

$R_{2a}$  は、水素；

$R_3$  は、フェニルカルボニルアミノであって、該フェニル基は置換されていてもよい；

$R_4$  および  $R_5$  は、水素、

である化合物、

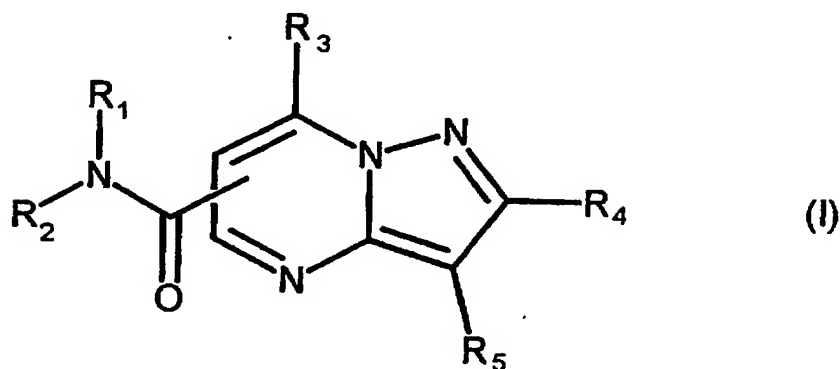
(10) (2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)コハク酸、

(ここで、(1)～(10)に記載される化合物のうち、定義されていない置換基は、任意の置換基を示す)を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項2】  $R_{1a}$  および  $R_{2a}$  のいずれか一方が水素であり、他方が置換されていてもよいカルバモイルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 式：

【化4】



(式中、

$R_1$  は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキル；

$R_2$  は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよいヘテロ環基低級アルキル、置換されていてもよいアミノ；または

$R_1$  および  $R_2$  は隣接N原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい；

$R_3$  は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノ；

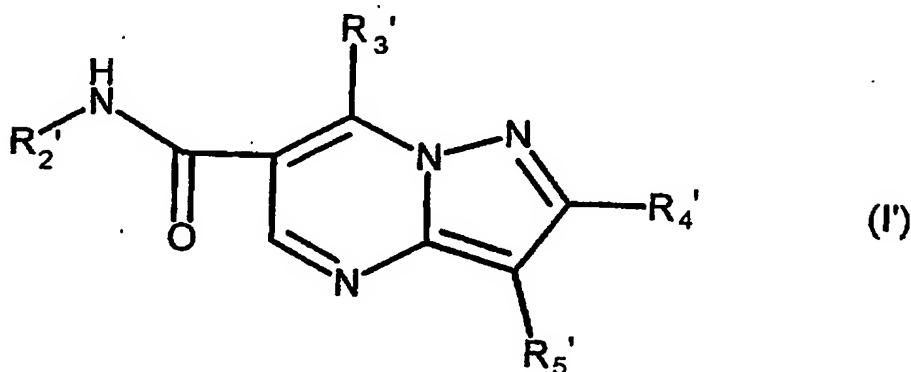
$R_4$  は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリール；

$R_5$  は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいヘテロ環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノ)

で示される、請求項1に記載の化合物

(但し、式：

【化5】

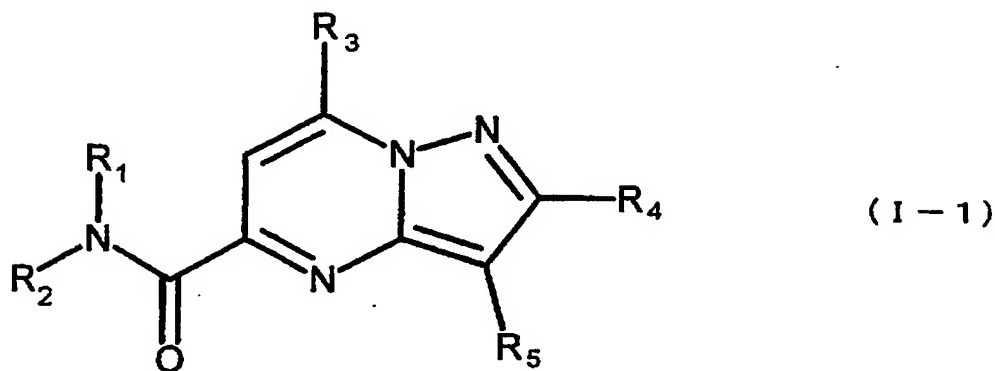


(式中、 $R_2'$  は水素、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいフェニル； $R_3'$  は水素またはヒドロキシ； $R_4'$  は水素または低級アルキル； $R_5'$  はフェニルチオ基を有しさらに低級アルキルまたはアルコキシで置換されていてもよいフェニル) で示される化合物を除く)、そのプロドラッグ、その製薬

上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項4】 式：

【化6】



(式中、各置換基は前記と同意義)

で示される、請求項3に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項5】  $R_1$  が水素； $R_2$  が置換されていてもよいアリールである、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項6】  $R_3$  が水素または置換されていてもよいアミノである、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項7】  $R_4$  が水素である、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項8】  $R_5$  が置換されていてもよいアリールである、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項9】  $R_1$  が水素； $R_2$  が置換されていてもよいフェニル； $R_3$  が水素； $R_4$  が水素； $R_5$  が置換されていてもよいフェニルである、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその

溶媒和物。

【請求項 1 0】  $R_2$  の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、置換されていてもよいヘテロ環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、またはフェニルである、請求項 9 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項 1 1】  $R_2$  が置換されていてもよいヘテロ環基フェニルである、請求項 1 0 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項 1 2】  $R_2$  が置換されていてもよいピペラジニルフェニルである、請求項 1 0 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項 1 3】  $R_5$  の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルオキシ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、またはヘテロアリール低級アルキルオキシである、請求項 9 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項 1 4】 請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物を含有する医薬

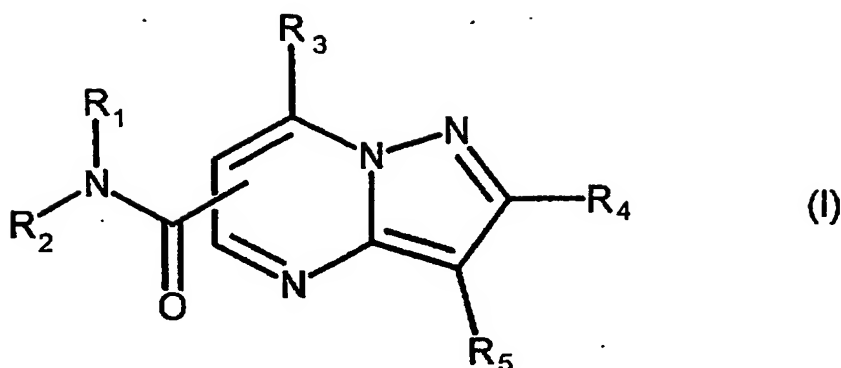
。

【請求項 1 5】 請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物を含有する N A D ( P ) H オキシダーゼ阻害剤。

【請求項 1 6】 請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物を含有する、循環障害の予防剤、治療剤または診断薬。

【請求項 1 7】 式：

【化 7】



(式中、

$R_1$  は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリール低級アルキル；

$R_2$  は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよいヘテロ環基低級アルキル、置換されていてもよいアミノ；または  
 $R_1$  および  $R_2$  は隣接N原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい；

$R_3$  は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、またはハロゲン；

$R_4$  は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリール；

$R_5$  は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいヘテロ環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノ)



で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医薬、動物薬（畜産薬、獣医薬、水産薬等）等の分野に関する。さらに詳しくはNAD (P) Hに関連する疾患を予防または治療するための、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体および類似体ならびにそれを含有するNAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

好中球や貪食細胞等の免疫担当細胞由来の活性酸素種 (Reactive oxygen species; ROS) は侵入した病原体に対し生体防御的に働くだけでなく (Babior, B. M., N. Engl. J. Med., 298, 659-668, 721-725, 1978)、炎症や循環障害時には組織破壊的に働くと考えられている (Weiss, S. J., N. Engl. J. Med., 320, 365-376, 1989)。好中球によるROSの主要な産生源はNAD (P) H oxidaseであることから (Hallett, M. B. ら、Immunology Today, 16, 264-268, 1995)、好中球NAD (P) H oxidaseの阻害は炎症性疾患や循環障害など好中球が関与する疾患で臓器障害を軽減する可能性が示唆されていた (Schmidt-Schonbein, G. W. ら、Physiology and pathology of leukocyte adherence, New York, Oxford University Press, 1995)。

【0003】

一方、以前から平滑筋細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などの非貪食細胞にもNADPHもしくはNADHに依存したスーパーオキシドアニオン ( $O_2^-$ ) の産生能があることが知られており、細胞増殖、透過性亢進、収縮弛緩などの細胞機能と関連する可能性が指摘されていた (Griendling, K. K. ら、

Circ. Res., 86, 494-501, 2000)。当初、酵素本体は好中球NAD(P)H oxidaseとほぼ同じ物だと考えられていた。近年になって好中球NAD(P)H oxidaseの膜構成因子であるgp91-phoxのアイソザイムの遺伝子が次々とクローニングされた。現在ではNox1からNox5まで5種類のNoxとペルオキシダーゼ活性も有するアイソザイムとしてDuox (dual oxidase) も報告されており、Nox-Duoxファミリーを形成することが明らかとなっており、様々な組織、細胞機能の発現および疾患の発症に関与する可能性が示唆されている (Lambeth, J. D., Curr. Opin. Hematol., 9, 11-17, 2002)。

#### 【0004】

血管平滑筋細胞、血管内皮細胞のNAD(P)H oxidaseはアンギオテンシンII (Ang II) などの血圧調節ホルモン、サイトカイン、トロンビン、PDGF、インスリン、機械的刺激、高血糖、高脂血症などの多くの刺激によって活性化される事から様々な循環器系疾患への関与が予想されている。

自然発症型高血圧ラットモデルあるいはAng II持続投与などによる高血圧ラットモデルではNAD(P)H oxidaseを介した血管壁での $O_2^-$ 産生の増加が認められ、NAD(P)H oxidaseの阻害によって血圧の上昇が抑制される事が報告されている (Chen, X. ら、Hypertension, 38, 606-611, 2001; Rey, F. E. ら、Circ. Res., 89, 408-414, 2001)。このことは、NAD(P)H oxidaseが血圧調節に関与する可能性を示唆している。

#### 【0005】

動脈硬化病変は血管の慢性的な炎症性増殖変化であり、血管壁で産生されるROSが発症進展に重要な役割を果たしている。NAD(P)H oxidaseの細胞質Componentsの一つp47phoxノックアウトマウスでは高コレステロール負荷による動脈硬化病変が抑制される事が報告されている (Stokes, K. Y. ら、Circ. Res., 88, 499-505, 2001; Barry-Lane, P. A. ら、J. Clin. Invest., 108

、1513-1522、2001)。ROSはバルーン障害後に生じる新生内膜の増殖にも関与し、血管の再狭窄を引き起こす。近年、バルーン障害後の血管壁ではNAD(P)H oxidase活性が上昇することが報告されている(Shi, Y. ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21、739-745、2001; Szocs, K. ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 22、21-27、2002)。また、細胞膜Componentsの一つp22phoxのC242T遺伝子変異によるNAD(P)H oxidaseの活性低下が冠動脈疾患発症率の低下と相関する事も報告されている(Inoue, N. ら、Circulation, 97、135-137、1998; Cai, H. ら、Eur. J. Clin. Invest., 29、744-748、1999; Cahilly, C. ら、Circ. Res., 86、391-395、2000)。これらの報告は、NAD(P)H oxidaseが動脈硬化および冠動脈疾患の発症進展に関与する可能性を示唆している。

#### 【0006】

ROSは糖尿病合併症の発症進展にも関与する可能性が指摘されている。高糖刺激または糖化蛋白の刺激によって血管内皮細胞、平滑筋細胞などではNAD(P)H oxidaseを介した酸化ストレスが亢進することが報告されている(Inoguchi, T. ら、Diabetes, 49、1939-1945、2000; Hink, U. ら、Circ. Res., 88、E14-E22、2001; Wautier, M. ら、Am. J. Physiol., 280、E685-E694、2001)。糖尿病モデルラットでの網膜血管においてNAD(P)H oxidase活性の上昇と網膜血管内皮細胞の障害が相関する事も報告されている(Ellis, E. A. ら、Free Radic. Biol. Med., 24、111-120、1998)。

#### 【0007】

脳卒中などの脳循環障害では組織障害に白血球が関与する事が報告されてきた(Hartl, R. ら、J. Cereb. Blood Flow Metab., 16、1108-1119、1996)。好中球NAD(P)H oxida

se活性が欠損したマウスでは脳虚血病変が軽減される事が報告されている (W alder, C. E. ら、Stroke, 28、2252-2258、1997)。また、虚血、炎症、 $\beta$ -Amyloid等の刺激はMicroglia細胞のNAD(P)H oxidaseを活性化する事で神経細胞毒性を発揮する可能性も報告されている (Spranger, M. ら、J. Cereb. Blood Flow Metab., 18、674-678、1998; Vianca, V. D. ら、J. Biol. Chem., 274、15493-15499、1999; Green, S. P. ら、J. Cereb. Blood Flow Metab., 21、374-384、2001)。これらの結果はNAD(P)H oxidaseが脳卒中や神経変性疾患に関与する可能性を示唆している。

#### 【0008】

NAD(P)H oxidaseによって産生されるROSは細胞増殖および血管新生と関与することから腫瘍の増生との関連も示唆されている (Arnold, R. S. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98、5550-5555、2001; Arbiser, J. L. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99、715-720、2002)。

#### 【0009】

上述した以外に腎臓、胃粘膜細胞、脂肪細胞、軟骨細胞等でもNAD(P)H oxidase活性が報告されており、細胞機能との関連が注目されている。

#### 【0010】

上記の様にNAD(P)H oxidaseは広く、炎症、循環障害、増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等の発症進展に関係する。NAD(P)H oxidase阻害剤によりこれらの疾患は抑制できる可能性がある。

#### 【0011】

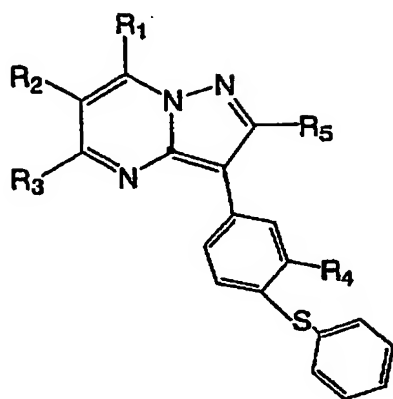
ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン骨格を有する化合物には、以下のものが公知である。

【0012】

特開平5-112571は、以下の化合物を開示する：

【0013】

【化8】



ここで、R<sub>1</sub>：水素、OH；

R<sub>2</sub>：水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、-CONHR<sub>6</sub>（R<sub>6</sub>：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、低級アルキル）など

R<sub>3</sub>：水素、OH、低級アルキルなど

R<sub>5</sub>：水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ハロゲン低級アルキル；

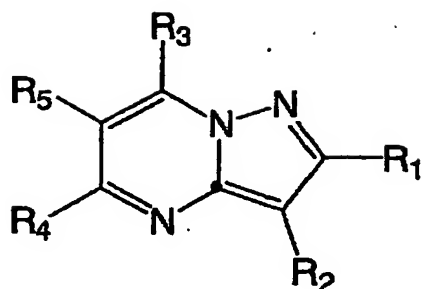
R<sub>4</sub>：水素、低級アルキル、低級アルコキシである。この化合物は、アンドロゲン作用発現の阻害を阻害し、用途としては、前立腺肥大、女性の多毛、男性型のハゲ、ニキビ等の処置に使用され得ることが開示される。

【0014】

WO00/59908は、以下の化合物を開示する。

【0015】

【化9】



ここで、 $R_3$  : (置換) アリール、(置換) ヘテロアルール

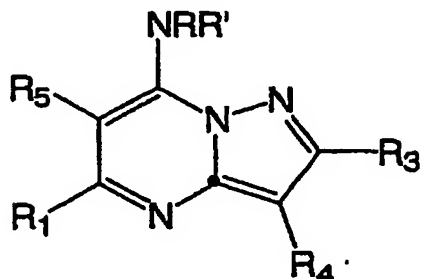
$R_4$ ,  $R_5$  : 水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、(置換) フェニルである。この化合物は、コルチコトロピン放出因子レセプター拮抗作用を有し、用途としては、精神病、神経病、不安、トラウマストレス、摂食障害、循環器系疾患等が挙げられる。

【0016】

特開平10-101672は、以下の化合物を開示する。

【0017】

【化10】



ここで、 $R_1$  : 水素、(置換) 低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、(置換) フェニル

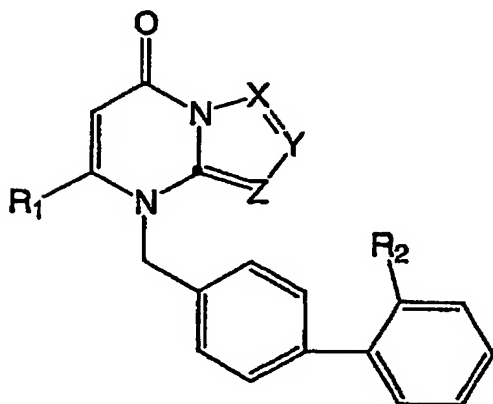
$R_5$  : 水素、低級アルキルである。この化合物は、アデノシン増強剤として使用される。用途としては、心筋梗塞、脳梗塞の処置が挙げられる。

【0018】

特開平7-157485は、以下の化合物を開示する。

【0019】

【化11】



ここで、 $R_1$  : 水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ

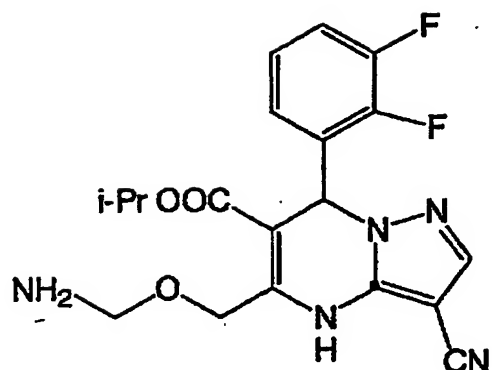
$X, Y, Z$  :  $N, CR_3$  である。この化合物は、アンジオテンシン II 拮抗剤である。用途としては、循環器系疾患、例えば脳卒中の処置に使用される。

【0020】

EP 0328700A1は、以下の化合物を開示する。

【0021】

【化 1 2】



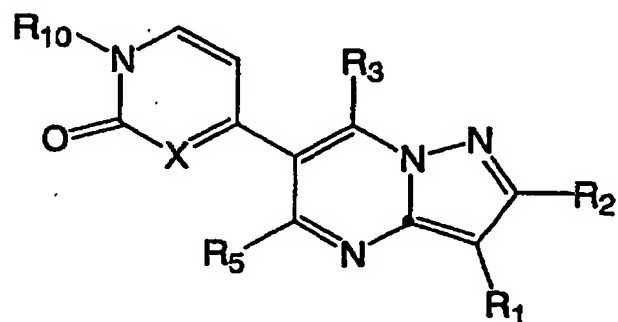
この化合物は、用途としては、脳循環器障害の処置が挙げられる。

【0022】

WO00/53605は、以下の化合物を開示する。

【0023】

【化 1 3】



ここで、X: CH, N

$R_1$ ,  $R_3$ : 水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、ヘテロサイクリル；

$R_5$ : 水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、ニトロである。この化合物は、チロシンキナーゼ抑制作用を有する。用途としては、ガン、血管新生、糖尿病合併症、炎症等の処置が挙げられる。

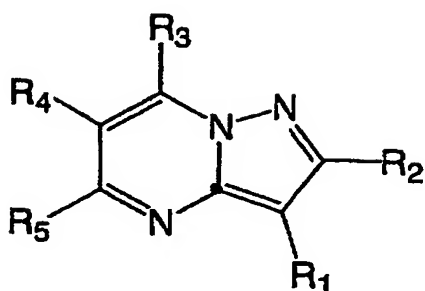


【0024】

WO98/54093は、以下の化合物を開示する。

【0025】

【化14】



ここで、 $R_1$ ：水素、（置換）アルキル、シクロアルキル、アリール、（置換）ヘテロサイクリル、ハロ、OH、（置換）ヘテロアリール；

$R_2$ ,  $R_3$ ：水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロ；

$R_4$ ：水素、（置換）アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、（置換）アルケニル、（置換）アルキニル、（置換）アリール、（置換）ヘテロサイクリル、アルコキシNRR、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{NH}_2$ 、（置換）ヘテロアリール；

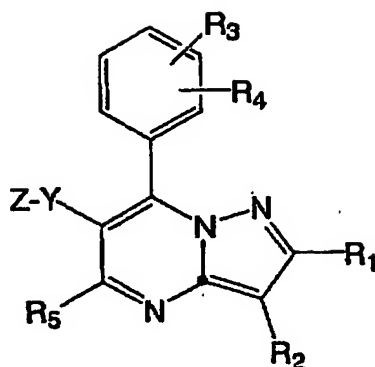
$R_5$ ：水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ である。この化合物は、チロシンキナーゼ抑制作用を有する。用途としては、ガン、血管新生、糖尿病合併症、炎症の処置が挙げられる。

【0026】

特開平4-270285は、以下の化合物を開示する。

【0027】

【化 1 5】



ここで、Yは、低級アルキレン、低級アルケニレン；

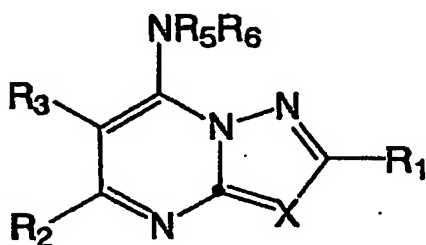
Zは、置換アセチル、ヘテロ環などである。この化合物は、HMG Co A還元酵素を阻害する。用途としては、高脂血症の処置が挙げられる。

【0 0 2 8】

WO 0 0 / 4 4 7 5 4 は、以下の化合物を開示する。

【0 0 2 9】

【化 1 6】



ここで、R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> : 水素、ハロゲン、(置換)アルキル、(置換)アルケニル、(置換)アリール、(置換)アラルキル、(置換)ヘテロ環基、一緒になってアルキレン基

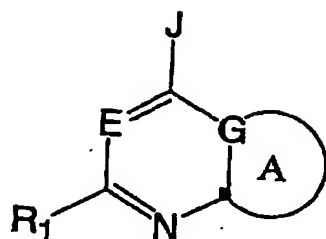
X : N, CR<sub>4</sub> である。この化合物は、脂肪蓄積を抑制する。用途としては、肥満、糖尿病、高血圧の処置が挙げられる。

【0 0 3 0】

特開2000-38350は、以下の化合物を開示する。

【0031】

【化17】



ここで、E : N, CR<sub>9</sub> (R<sub>9</sub> : 水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ)

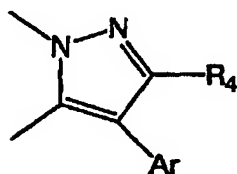
R<sub>1</sub> : 水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル) アミノ、アリール、ヘテロアリール

J : NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, OR<sub>10</sub>

G : C, Nである。A環のヘテロ環として、

【0032】

【化18】



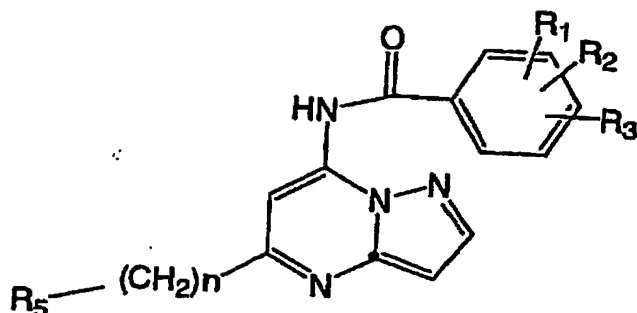
が挙げられる。この化合物は、コルチコトロピン放出因子 (CRF) 受容体拮抗作用を有する。用途としては、糖尿病の処置が挙げられる。

【0033】

特開平9-169762は、以下の化合物を開示する。

【0034】

【化19】



ここで、 $R_5$ ：カルボキシ、低級アルコシカルボキシ、（置換）カルバモイル（置換基：低級アルキル、フェニル低級アルキル）；

$n$ ：1～5である。この化合物の作用は不明である。用途としては、鎮痛、炎症、抗菌、血糖降下、ガン等における使用が挙げられる。

【0035】

Khim. - Farm. Zh (1995), 29 (4), 37-38は、（2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル）コハク酸を開示する。用途としては、糖尿病の処置が挙げられる。

【0036】

【発明が解決しようとする課題】

本願発明は、NAD(P)Hオキシダーゼを阻害することを目的とする。本願発明はまた、炎症、循環障害、増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等を処置することを目的とする。

【0037】

【課題を解決するための手段】

以下のピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体および類似体が、好中球および血管内のNAD(P)Hオキシダーゼ阻害作用を有することを見出した。NAD(P)Hオキシダーゼを阻害することにより活性酸素（ROS、スーパーオキシド）産生が抑制され、種々の循環障害（例：炎症、循環障害、増殖活性の亢進

等に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等) に対する効果を有する。

【 0 0 3 8 】

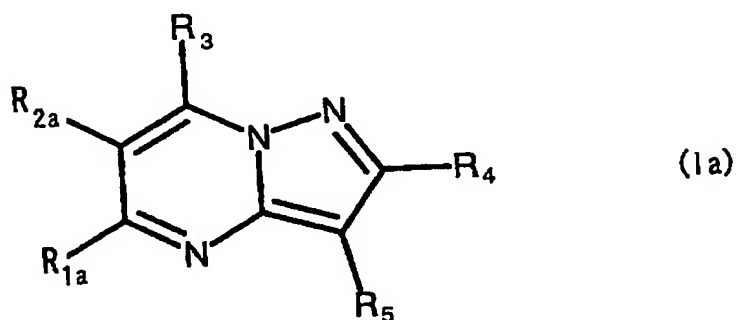
本発明によると、以下の項目 1 ～ 1 7 が提供され、上記目的が達成される。

【 0 0 3 9 】

(項目 1. ) 式：

【 0 0 4 0 】

【化 2 0】



(式中、

R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>～R<sub>5</sub>は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロ環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィ

ニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、トリ置換シリルを示し、 $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3 \sim R_5$ は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成してもよい)

で示される化合物(但し、以下の(1)～(10)：

(1)  $R_{1a}$ は、水素、OH、低級アルキル、炭素数が3～8のシクロアルキル、ハロゲン低級アルキル、またはフェニル；

$R_{2a}$ は、水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、カルボキシル、カルボキシ低級アルキル、 $-\text{CONHR}_6$  ( $R_6$ ：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、または低級アルキル)、シアノ、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシおよびフェニルチオ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル、フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル、ベンゾイル基、ハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選ばれる基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基；

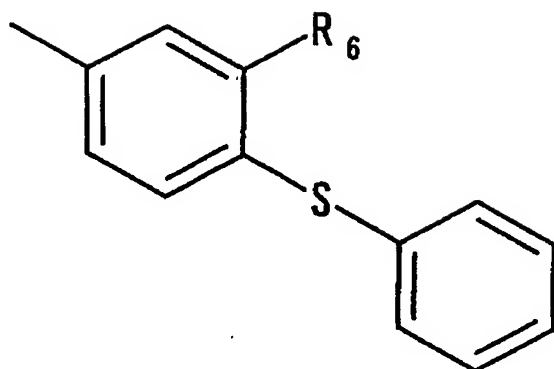
$R_3$ は、水素、OH；

$R_4$ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ハロゲン低級アルキル；

$R_5$ は、

【0041】

【化 21】



であり、

$R_6$  は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、  
である化合物、

(2)  $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$  は、水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、(置換)フェニル；

$R_3$  は、(置換)アリール、(置換)ヘテロアリール、  
である化合物、

(3)  $R_{1a}$  は、水素、(置換)低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、(置換)フェニル；

$R_{2a}$  は、水素、低級アルキル；

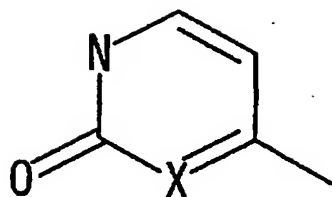
$R_3$  は、置換されていてもよいアミノ、  
である化合物、

(4)  $R_{1a}$  は、水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、ニトロ；

$R_{2a}$  は、

【0042】

【化 22】



であり、Xは、CH、Nであり、 $R_{2a}$ の環上の窒素原子は置換されていてもよく；

$R_3$ 、 $R_5$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、ヘテロサイクリル、

である化合物、

(5)  $R_{1a}$ は、水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、 $NO_2$ 、 $NH_2$ ；

$R_{2a}$ は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換)アルケニル、(置換)アルキニル、(置換)アリール、(置換)ヘテロサイクリル、アルコキシNRR、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、(置換)ヘテロアリール；

$R_3$ 、 $R_4$ は、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロ；

$R_5$ は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換)ヘテロサイクリル、ハロ、OH、(置換)ヘテロアリール、

である化合物、

(6)  $R_{2a}$ は、置換アセチルまたはヘテロ環で置換された低級アルキレンまたは低級アルケニレン；

$R_3$ は、置換されていてもよいフェニル、

である化合物、

(7)  $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ は、水素、ハロゲン、(置換)アルキル、(置換)アル



ケニル、(置換)アリール、(置換)アラルキル、(置換)ヘテロ環基、一緒になってアルキレン基；

$R_3$  は、置換されていてもよいアミノ、  
である化合物、

(8)  $R_{1a}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル)アミノ、アリール、ヘテロアリール；

$R_{2a}$  は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ；

$R_3$  は、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルコキシ；

$R_5$  は、アリール、

である化合物、

(9)  $R_{1a}$  は、置換基としてカルボキシ、低級アルコシカルボキシ、および置換カルバモイルからなる群から選択される基で置換された、低級アルキル；

$R_{2a}$  は、水素；

$R_3$  は、フェニルカルボニルアミノであって、該フェニル基は置換されていてもよい；

$R_4$  および  $R_5$  は、水素、

である化合物、

(10) (2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)コハク酸、

(ここで、(1)～(10)に記載される化合物のうち、定義されていない置換基は、任意の置換基を示す)を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【0043】

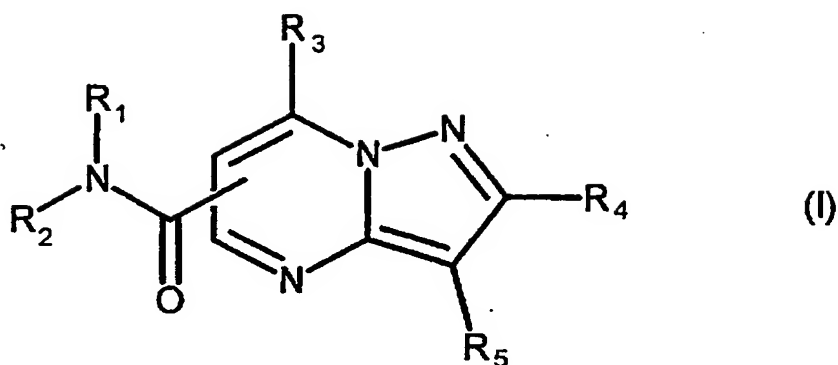
(項目2.)  $R_{1a}$  および  $R_{2a}$  のいずれか一方が水素であり、他方が置換されていてもよいカルバモイルである、項目1に記載の化合物。

【0044】

(項目3.) 式：

【0045】

【化 23】



(式中、

$R_1$  は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキル；

$R_2$  は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよいヘテロ環基低級アルキル、置換されていてもよいアミノ；または

$R_1$  および  $R_2$  は隣接N原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい；

$R_3$  は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノ；

$R_4$  は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリール；

$R_5$  は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニル

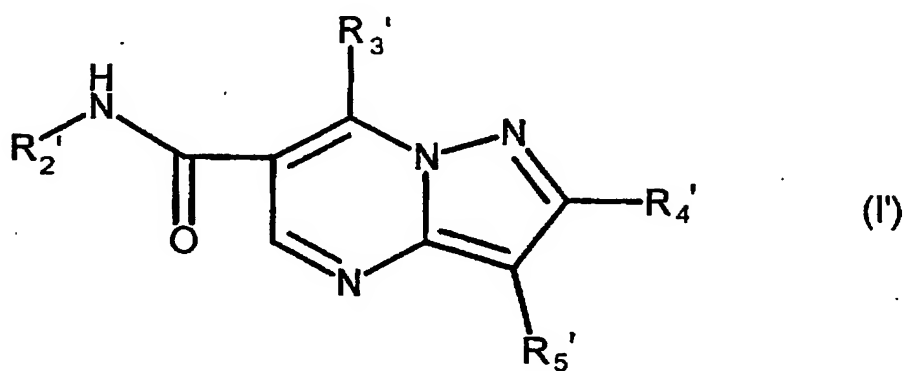
ル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいヘテロ環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノ)

で示される、項目 1 に記載の化合物

(但し、式：

【0046】

【化24】



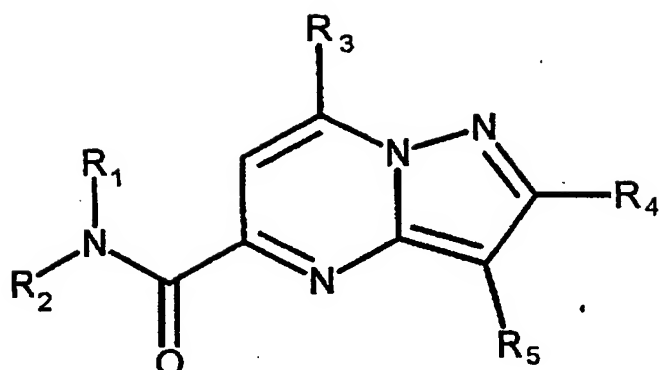
(式中、 $R_2'$  は水素、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいフェニル； $R_3'$  は水素またはヒドロキシ； $R_4'$  は水素または低級アルキル； $R_5'$  はフェニルチオ基を有しさらに低級アルキルまたはアルコキシで置換されていてもよいフェニル) で示される化合物を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【0047】

(項目 4.) 式：

【0048】

【化 25】



(I-1)

(式中、各置換基は前記と同意義)

で示される、項目 3 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【0049】

(項目 5.)  $R_1$  が水素;  $R_2$  が置換されていてもよいアリールである、項目 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【0050】

(項目 6.)  $R_3$  が水素または置換されていてもよいアミノである、項目 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【0051】

(項目 7.)  $R_4$  が水素である、項目 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【0052】

(項目 8.)  $R_5$  が置換されていてもよいアリールである、項目 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【0053】

(項目 9.)  $R_1$  が水素;  $R_2$  が置換されていてもよいフェニル;  $R_3$  が水素

;  $R_4$  が水素;  $R_5$  が置換されていてもよいフェニルである、項目 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

## 【0054】

(項目 10.)  $R_2$  の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、置換されていてもよいヘテロ環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、またはフェニルである、項目 9 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

## 【0055】

(項目 11.)  $R_2$  が置換されていてもよいヘテロ環基フェニルである、項目 10 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

## 【0056】

(項目 12.)  $R_2$  が置換されていてもよいピペラジニルフェニルである、項目 10 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

## 【0057】

(項目 13.)  $R_5$  の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルオキシ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、またはヘテロアリール低級アルキルオキシである、項目 9 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

## 【0058】

(項目 14.) 項目 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物を含有する医薬。

## 【0059】

(項目 15.) 項目 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物を含有する NAD (P

) Hオキシダーゼ阻害剤。

【0060】

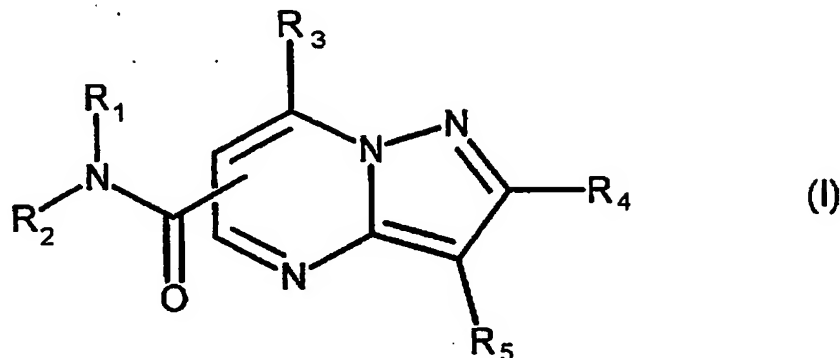
(項目16.) 項目1～13のいずれかに記載の化合物を含有する、循環障害の予防剤、治療剤または診断剤。

【0061】

(項目17.) 式：

【0062】

【化26】



(式中、

$R_1$  は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリール低級アルキル；

$R_2$  は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよいヘテロ環基低級アルキル、置換されていてもよいアミノ；または  
 $R_1$  および  $R_2$  は隣接N原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい；

$R_3$  は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、またはハロゲン；

R<sub>4</sub> は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリール；

R<sub>5</sub> は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいヘテロ環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノ)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害剤。

#### 【0063】

##### 【発明の実施の形態】

本発明者らは鋭意努力を続けた結果、NAD(P)H阻害作用を有する上記の骨格を有する化合物を見出した。

#### 【0064】

本発明中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」とは、直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>からC<sub>20</sub>アルキルを包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、n-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、テトラヒドロゲラニル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル、およびn-エイコサニルが挙げられる。好ましくはC<sub>1</sub>からC<sub>9</sub>アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>アルキルが挙げられる。

#### 【0065】

「置換されていてもよいアルキル」における置換基の好ましい具体例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されてい

てもよいアリールオキシ、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロ、ニトロソ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環基、置換されていてもよいヘテロ環オキシ、置換されていてもよいアシル、およびトリ置換シリル等が挙げられる。

## 【0066】

なお、本明細書中で、各種の基が「低級」であるとは、その基中の炭素数が1～10、好ましくは1～8、より好ましくは1～6であることをいう。

## 【0067】

「置換されていてもよいアルキル」におけるアルキル基中の水素を置換する置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。

## 【0068】

本発明中「置換されていてもよいアルケニル」とは、直鎖状または分枝状のC2からC12アルケニルを包含する。これらは二重結合を可能な位置に可能な個数有することができ、それらの二重結合における配置は(E)配置または(Z)配置を取りうるが、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、ゲラニル、1-デセニル、1-テトラデセニル、1-オクタデセニル、9-オクタデセニル、1-エイコセニル、3, 7, 11, 15-テトラメチル-1-ヘキサデセニル等を包含する。好ましくはC2からC8アルケニルが挙げられる。さらに好ましくはC2からC6アルケ



ニルが挙げられる。この中では特にビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニルが好ましい。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

## 【0069】

「置換されていてもよいアルケニル」における置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。

## 【0070】

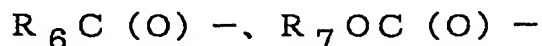
本発明中「置換されていてもよいアルキニル」とは、直鎖状または分枝状のC2からC12アルキニルを包含する。これらは三重結合を可能な位置に可能な個数有することができるが、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル（プロパルギル）、2-ブチニル、2-ペンテン-4-イニル等の炭素数2ないし20の二重結合を有していてもよいアルキニル基等が挙げられる。好ましくはC2からC8アルキニルが挙げられる。さらに好ましくはC2からC6アルキニルが挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

## 【0071】

「置換されていてもよいアルキニル」における置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。上記の置換基の中で好ましいのは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシおよびアシル基である。

## 【0072】

「置換されていてもよいアシル」とは、置換されていてもよいカルボン酸、置換されていてもよいオキシカルボン酸等から由来するアシル基等が挙げられる。具体的には、式



〔式中、 $R_6$ 、および $R_7$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基またはヘテロ環基を示す〕等で表わされる基等が挙げられる。好ましくは、式 $R_6C(O)-$ で表される基である。

## 【0073】

R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>で示される「置換されていてもよい炭化水素基またはヘテロ環基」における「炭化水素基」としては、例えば、非環式基としては直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）等が挙げられ、環式基としては飽和または不飽和の脂環式炭化水素基（シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基等）、アリール基等が挙げられる。

## 【0074】

「アシル」の好ましい具体例としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の炭素数1ないし6のアルカノイル、ベンゾイル、2, 4-ジヒドロキシフェニルカルボニル、2, 4-ジヒドロキシ-3-(3-メチル-2-ブテニル)フェニルカルボニル等が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

## 【0075】

「置換されていてもよいアシル」におけるアシル基中の水素を置換する置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。

## 【0076】

さらに、「置換されていてもよいアシル」の好ましい例としては、置換されていてもよいアセチル、置換されていてもよいベンゾイル基が挙げられ、ここでベンゾイル基のベンゼン環水素を置換する置換基および置換位置としては、例えば、2-, 3-, または4-フルオロ; 2-, 3-, または4-クロロ; 2-, 3-, または4-ブロモ; 2-, 3-, または4-ヨード; 2-, 3-, または4-メチル; 2, 3-, 2, 4-, または2, 5-ジメチル; 2, 6-, 3, 4-, または3, 5-ジメチル; 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 5-, 2, 4, 6-, または3, 4, 5-トリメチル; 2-, 3-, または4-エチル; 2-, 3-, または4-プロピル; 2-, 3-, または4-トリフルオロメチル; 2-, 3-, または4-メトキシ; 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-

一、2、6一、3、4一、または3、5-ジメトキシ；2、3、4一、2、3、5一、2、3、6一、2、4、5一、2、4、6一、または3、4、5-トリメトキシ；2一、3一、または4-エトキシ；2一、3一、または4-プロポキシ；2一、3一、または4-トリフルオロメトキシ；2一、3一、または4-シアノ；2一、3一、または4-ニトロ；ならびにこれらの置換基および置換位置の任意の可能な組み合わせが挙げられる。

## 【0077】

「トリ置換シリル」は、シリル（ $-\text{SiH}_3$ ）の3個の水素が置換されている基をいう。トリ置換シリルは、好ましくは、置換されていてもよいトリアルキルシリル、ジアルキルモノアリアルシリル、またはモノアルキルジアリアルシリルである。トリアルキルシリルの具体的な例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリルが挙げられる。モノアルキルジアリアルシリルの例としては、*t*-ブチルジフェニルシリルなどが挙げられる。

## 【0078】

本発明中「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の脂肪族炭化水素基とは、直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）をいう。

## 【0079】

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

## 【0080】

「置換されていてもよいアルコキシ」としては、例えば、「低級アルコキシ」、「低級アルケニルオキシ」等が挙げられる。

## 【0081】

「低級アルコキシ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ネオブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ等の炭素数1ないし6のアルコキシが挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述し

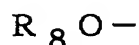
た「置換されていてよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

【0082】

「低級アルケニルオキシ」としては、その低級アルケニルは前記定義と同一であるが、例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、2-エチル-1-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ等の炭素数2ないし7のアルケニルオキシが挙げられる。「置換されていてよい」とは、上述した「置換されていてよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

【0083】

「アリールオキシ」とは、具体的には、式



〔式中、 $R_8$ は、「置換されていてよいアリール」の定義と同一である〕等で表わされる基等が挙げられる。例えば、フェノキシ等が挙げられる。

【0084】

「置換されていてよい一置換カルボニルオキシ」とは、具体的には、式



〔式中、 $R_9$ 、および $R_{10}$ は、「置換されていてよいアシル」の定義と同一である〕等で表わされる基等が挙げられる。例えば、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロ環カルボニルオキシ等が挙げられる。

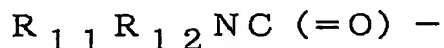
【0085】

「アルキルカルボニルオキシ」としては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、*t*-ブチルカルボニルオキシ、ペンチルカルボニルオキシ、イソペンチルカルボニルオキシ、ネオペンチルカルボニルオキシ、*t*-ペンチルカルボニルオキシ、ヘキシルカルボニルオキシ等の炭素数2ないし7のアルキルカルボニルオキシが挙げられる。

「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

【0086】

「置換されていてもよいカルバモイル」とは、式



〔式中、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよいヘテロ環基低級アルキル、置換されていてもよいアミノ；または $R_{11}$ および $R_{12}$ は隣接N原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい〕等で表わされる基等が挙げられる。「置換されていてもよいカルバモイル」としては、具体的には、例えば、カルバモイル、N-モノ低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-低級アルコキシカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル、N-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-置換フェニルカルバモイル基等が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

【0087】

上記の「N-モノ低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-イソペンチルカルバモイル、N-ネオペンチルカルバモイル、N-ターペンチルカルバモイル、N-1-エチルプロピルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。

【0088】

上記の「N, N-ジ低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-プロピルカルバモイル、N-ブチル-N-メチルカルバモイル、N-ブチル-N-エチルカルバモイル、N-ブチル-N-プロピルカルバモイル、N-ブチル-N-イソプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N-エチル-N-プロピルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N-イソプロピル-N-ブチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル等が挙げられる。

## 【0089】

上記の「N-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-エチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-プロピルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-イソプロピルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-イソブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-sec-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-tert-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ペンチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-イソペンチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ネオペンチルカルバモイル等の炭素数2～7のN-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル基が挙げられる。

## 【0090】

上記の「N-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であり、その全体の炭素数は3ないし13であるN-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル、例えば、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル、N-メトキシ-N-エチルカルバモイル、N-メトキシ-N-プロピルカルバモイル、N-メトキシ-N-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-イソプロピルカルバモイル、N-メトキシ-N-イソブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-sec-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-tert-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ペンチルカルバモイル、N-

メトキシ-N-イソペンチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ネオペンチルカルバモイル等が挙げられる。

#### 【0091】

上記の「N-置換フェニルカルバモイル」の置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ等が挙げられ、それらの意味は前記定義と同様であるが、「N-置換フェニルカルバモイル」の好ましい具体例としては、例えば、(4-メチルフェニル)カルバモイル、(4-エチルフェニル)カルバモイル、(4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(4-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4, 6-トリヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジメトキシ-6-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(4, 6-ジヒドロキシ-2-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)カルバモイル、(3, 4-ジメトキシ-2-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジヒドロキシ-3-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)カルバモイル等が挙げられる。

#### 【0092】

「置換されていてもよいアミノ」としては、例えば、アミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ基等が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

## 【0093】

上記の「モノ低級アルキルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等の炭素数1ないし6のモノ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

## 【0094】

上記の「ジ低級アルキルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であり、その全体の炭素数は2ないし20であるジ低級アルキルアミノ、例えば、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、イソプロピルエチルアミノ、ブチルメチルアミノ、ブチルエチルアミノ、イソブチルメチルアミノ、イソブチルエチルアミノ等が挙げられる。

## 【0095】

上記の「低級アルキルカルボニルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、ペンチルカルボニルアミノ、イソペンチルカルボニルアミノ等の炭素数2ないし7のアルキルカルボニルアミノ基が挙げられる。

## 【0096】

「イミノ」とは、 $CR_{13}-NH-CR_{14}$ 基または $CR_{15}=NH$ 基をいい、ここで、 $R_{13} \sim R_{15}$ は、水素、前記「アルキル」、「アラルキル」、「アシル」、置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、アルコキシフェニルスルホニル）、アルキルスルホニル、カルバモイル等を意味する。

## 【0097】

本明細書中、「置換されていてもよいイミノ」における置換基の例としては、ヒドロキシ、アルコキシ、「アルキル」、「アラルキル」、「アシル」、置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、アルコキシフェニルスルホニル）



、アルキルスルホニル、カルバモイル等が挙げられる。「置換されていてもよいイミノ」は、例えば、イミノ、ヒドロキシイミノ（オキシム）、メチルイミノ、エチルイミノ、ジメチルイミノ、ベンジルイミノ、ベンゾイルオキシイミノ、ベンゾイルイミノ、アセチルイミノ、プロピオニルイミノ、tert-ブトキシカルボニルイミノ、メチルスルホニルイミノ、4-メトキシフェニルスルホニルイミノ等が挙げられる。特にイミノ、メチルイミノ、ジメチルイミノ、ジエチルイミノ、アセチルイミノが好ましい。

## 【0098】

「置換されていてもよいアミジノ」とは、 $-C(=NH)NH_2$  基をいい、「置換されていてもよいアミジノ」における置換基は、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様であり、いずれの窒素原子が置換されてもよい。

## 【0099】

「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」としては、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルカジエニル等が挙げられる。

## 【0100】

上記のシクロアルキル基の例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ビスクロ[4.2.1]ノニル、ビスクロ[4.3.1]デシル、アダマンチル等の炭素数3ないし20のシクロアルキル基等が挙げられる。

## 【0101】

上記のシクロアルケニル基の例としては、例えば、2-シクロペンチル-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等の炭素数4ないし20のシクロアルケニル基等が挙げられる。

## 【0102】

上記のシクロアルカジエニル基の例としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等の炭素数4ないし20のシクロアルカジエニル基等が挙げられる。

## 【0103】

「置換されていてもよいアリール」としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、(1-ナフチル、2-ナフチル等)、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、フルオレニル(9-フルオレニル、1-フルオレニル等)等の炭素数6ないし20のアリール基等が挙げられる。(置換)アリールとは、非置換アリールと置換アリールの両方を含む。

## 【0104】

ここで、「置換されていてもよいフェニル」のベンゼン環の置換基および置換位置としては、例えば、2-, 3-, または4-フルオロ; 2-, 3-, または4-クロロ; 2-, 3-, または4-ブロモ; 2-, 3-, または4-ヨード; 2-, 3-, または4-メチル; 2, 3-, 2, 4-, または2, 5-ジメチル; 2, 6-, 3, 4-, または3, 5-ジメチル; 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 5-, 2, 4, 6-, または3, 4, 5-トリメチル; 2-, 3-, または4-エチル; 2-, 3-, または4-プロピル; 2-, 3-, または4-トリフルオロメチル; 2-, 3-, または4-メトキシ; 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-, または3, 5-ジメトキシ; 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 5-, 2, 4, 6-, または3, 4, 5-トリメトキシ; 2-, 3-, または4-エトキシ; 2-, 3-, または4-プロポキシ; 2-, 3-, または4-トリフルオロメトキシ; 2-, 3-, または4-シアノ; 2-, 3-, または4-ニトロ; ならびにこれらの置換基および置換位置の任意の可能な組み合わせが挙げられる。

## 【0105】

「置換されていてもよいヘテロ環基」のヘテロ環基とは、環系を構成する原子として酸素、硫黄、窒素の少なくとも1個のヘテロ原子を含有するヘテロ環基を意味し、好ましくは芳香族ヘテロ環基であり、例えば、芳香族単環式ヘテロ環基

、2環性または3環性の芳香族縮合ヘテロ環基等が挙げられる。その単環式ヘテロ環基の具体例としては、例えば、フリル、チエニル、ピロニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリル等が挙げられる。また、その2環性または3環性の芳香族縮合ヘテロ環基の具体例としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリダジニル等が挙げられる。好ましいヘテロ環基としては以下、

【0106】

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
CHICAGO, ILLINOIS 60637  
U.S.A.



2

## 2

2



2

## 2

上記の「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロ環基」の置換基の好ましい例としては、例えば、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロ、ニトロソ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環基、置換されていてもよいヘテロ環オキシ、置換されていてもよいアシル、およびトリ置換シリル等が挙げられる。置換基があるとすれば、その数は1個～3個、好ましくは1個である。置換基の位置は特に限定されない。上記の置換基の中で好ましいのは、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、またはヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルキルカルボニル基で置換された低級アルキルである。

## 【0109】

上記の「低級アルキルカルボニル」の好ましい例としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の炭素数2ないし6のアルカノイル基が挙げられる。

## 【0110】

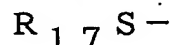
上記の「低級アルコキシカルボニル」の好ましい例としては、その低級アルコキシは前記定義と同一であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル等の炭素数2ないし7のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

## 【0111】

それ以外の置換基の意味するところは、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基の用語として述べた通りである。

## 【0112】

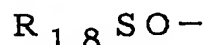
「置換されていてもよい一置換チオ」とは、具体的には、式



[式中、 $R_{17}$ は置換されていてもよい炭化水素基またはヘテロ環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。「一置換チオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ネオブチルチオ、*t*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等の炭素数1ないし6の一置換チオ基が挙げられる。

## 【0113】

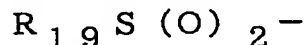
「置換されていてもよい一置換チオオキシ」とは、具体的には、式



[式中、 $R_{18}$ は置換されていてもよい炭化水素基またはヘテロ環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。

## 【0114】

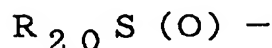
「置換されていてもよい一置換スルホン酸」とは、具体的には、式



[式中、 $R_{19}$ は置換されていてもよい炭化水素基またはヘテロ環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。

## 【0115】

「置換されていてもよい一置換スルフィン酸」とは、具体的には、式



[式中、 $R_{20}$ は置換されていてもよい炭化水素基またはヘテロ環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。

## 【0116】

$R_{17} \sim R_{20}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基またはヘテロ環基」における「炭化水素基」としては、例えば、非環式基としては直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）等が挙げ

られ、環式基としては飽和または不飽和の脂環式炭化水素基（シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基等）、アリール基等が挙げられる。

#### 【0117】

上記の「炭化水素基」のアルキル、アルケニル、アルキニル基の例としては、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」において例示したものと同様のものが挙げられる。

#### 【0118】

上記の「炭化水素基」のシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基の例としては、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基において例示したものと同様のものが挙げられる。

#### 【0119】

上記の「炭化水素基」のアリール基の例としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、（1-ナフチル、2-ナフチル等）、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、フルオレニル（9-フルオレニル、1-フルオレニル等）等の炭素数6ないし20のアリール基等が挙げられる。

#### 【0120】

上記の「置換されていてもよい炭化水素基またはヘテロ環基」における「ヘテロ環基」とは、環系を構成する原子として酸素、硫黄、窒素の少なくとも1個のヘテロ原子を含有するヘテロ環基を意味し、好ましくは芳香族ヘテロ環基であり、例えば、芳香族単環式ヘテロ環基、2環性または3環性の芳香族縮合ヘテロ環基等が挙げられる。その単環式ヘテロ環基の具体例としては、例えば、フリル、チエニル、ピロニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリル等が挙げられる。また、その2環性または3環性の芳香族縮合ヘテロ環基の具体例としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル

、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリダジニル等が挙げられる。この中では、環系原子として酸素原子のみを含有するヘテロ環基、例えば、フリル、ベンゾ〔b〕フリル、2H-ピラン-3-イル、イソベンゾフラン、2H-クロメン-3-イル、キサントニル、クロマニル、イソクロマニル、2H-フロ〔3, 2-b〕ピラン、シクロペンタ〔b〕ピラン、2H-ベンゾピラニル等がより好ましい。

#### 【0121】

上記の「置換されていてもよい炭化水素基またはヘテロ環基」の置換基としては、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基である「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよいアリール」および「置換されていてもよいヘテロ環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

#### 【0122】

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の好ましい具体例としては、下記の特により好ましい具体例に加えて、例えば、イソペンテニル、2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル、3-ヒドロキシ-2-フェニルプロピル、3-(2, 4-ジヒドロキシフェニルカルボニル)ブチル、2-メトキシ-3-メチル-ブチル、3-メトキシ-2-フェニルプロピル、2-(2-ブテニルオキシ)-3-メチル-ブチル、3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピル、3-(2, 4-



ジメトキシフェニルカルボニル) ブチル、2-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-3-メチルペンチル、2-メトキシブチル、2-メトキシ-3-メチルペンチル等が挙げられる。

#### 【0123】

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の特に好ましい具体例としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*n*-ペンチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロプル、*n*-ヘキシル、3-メチルブチル、4-メチルペンチル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、テトラヒドロゲラニル、*n*-デシル、*n*-ペンタデシル、トリフルオロメチル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、ゲラニル、2-プロピニル (プロパルギル)、2-ブチニル等が挙げられる。

#### 【0124】

「記号(\*)」は不斉炭素の存在を示し、立体異性体であるR体、S体またはその混合物のいずれかを示す。

#### 【0125】

本発明の化合物には、各種の立体異性体が存在し得るが、そのいずれもが本発明の化合物に含まれる。

#### 【0126】

また、幾何異性体が存在する場合には、シスまたはトランスのいずれであってもよい。

#### 【0127】

Hは水素、OHはヒドロキシ、Meはメチル、Etはエチル、*i*-Prはイソプロピル、TBSは、*tert*-ブチルジメチルシリル、SEMは、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルを示す。Bzlは、ベンジル、Meは、メチル、Phはフェニル、MOMは、メトキシメチル、TMSはトリメチルシリル、prenylは、プレニル基 (すなわち、3-メチル-2-ブテニル基)、prenyloxyはプレニルオキシ、「OC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-c」は、シクロヘキシルオキシ

、「 $\text{OC}_6\text{H}_{11}-\text{n}$ 」は、直鎖のヘキシルオキシ、Tsは、p-トルエンシルホニル、TB DPSは、tert-ブチルジフェニルシリル、 $\text{Bu}^t$ は、tert-ブチル、 $^i\text{Pr}$ は、イソプロピル、picolyl oxyは、ピコリルオキシを示す。また、「 $( )_2$ 」は、二置換であることを示す。(置換)アルキル、(置換)アリールなどにおける(置換)は、その官能基が置換されているものと非置換のものの両方を示すために使用される。

## 【0128】

式(I a)に含まれる化合物としては、具体的には、以下の化合物が挙げられる：

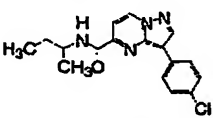
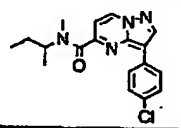
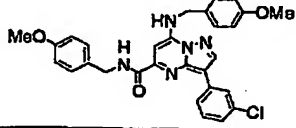
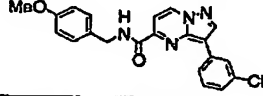
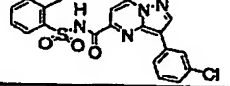
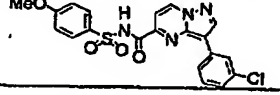
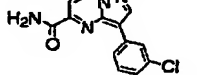
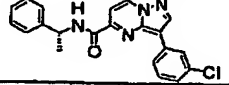
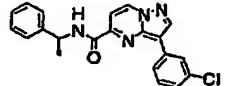
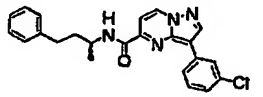
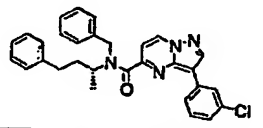
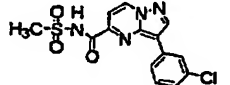
## 【0129】

【表 1】

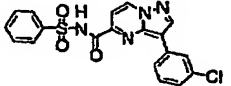
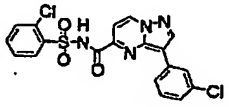
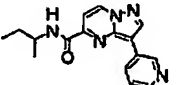
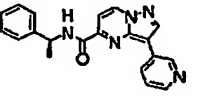
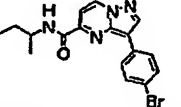
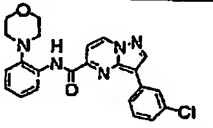
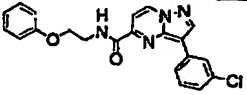
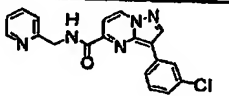
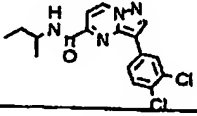
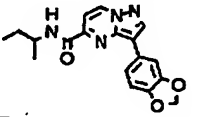
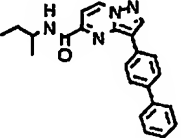
(表1)

化学式	化合物 番号
	A-1
	A-2
	A-3
	A-4
	A-5
	A-6
	A-7
	A-8
	A-9
	A-10
	A-11

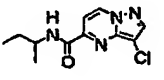
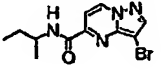
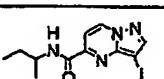
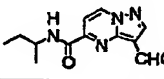
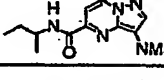
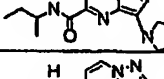
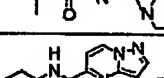
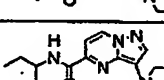
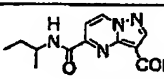
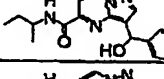
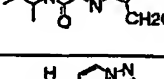
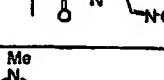
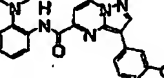
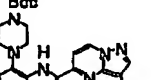

(表1の続き)

	A-12
	A-13
	A-14
	A-15
	A-16
	A-17
	A-18
	A-19
	A-20
	A-21
	A-22
	A-23

(表1の続き)

	A- 24
	A- 25
	A- 26
	A- 27
	A- 28
	A- 29
	A- 30
	A- 31
	A- 32
	A- 33
	A- 34

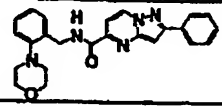
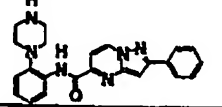
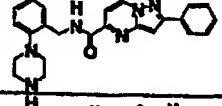
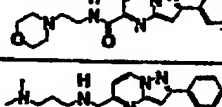
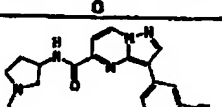
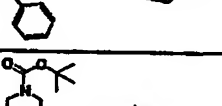
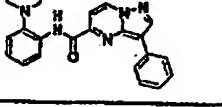
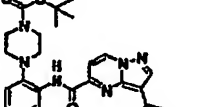

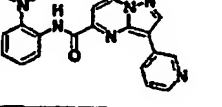
(表1の続き)

	A- 35
	A- 36
	A- 37
	A- 38
	A- 39
	A- 40
	A- 41
	A- 42
	A- 43
	A- 44
	A- 45
	A- 46
	A- 47
	A- 48
	A- 49

(表1の続き)

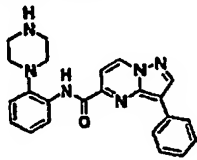
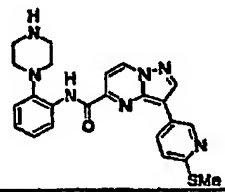
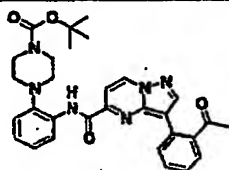
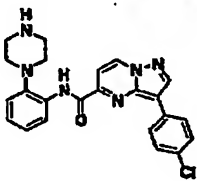
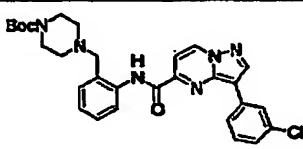
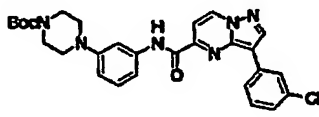
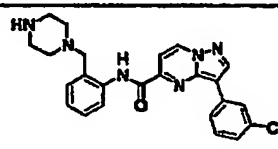
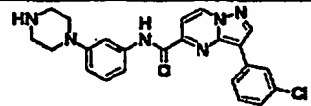
	A- 50
	A- 51
	A- 52
	A- 53
	A- 54
	A- 55
	A- 56
	A- 57
	A- 58
	A- 59
	A- 60
	A- 61

(表1の続き)

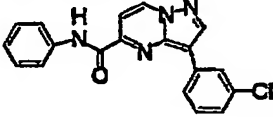
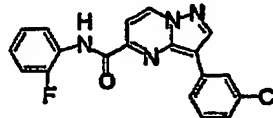
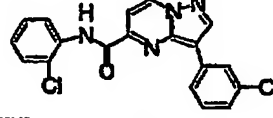
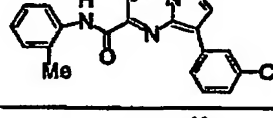
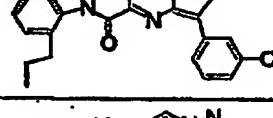
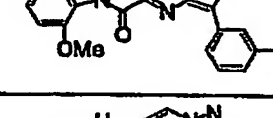
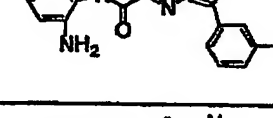
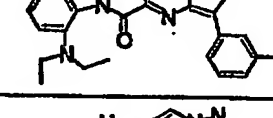
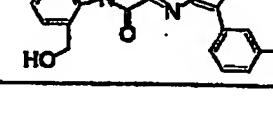
	A- 62
	A- 63
	A- 64
	A- 65
	A- 66
	A- 67
	A- 68
	A- 69
	A- 70
	A- 71



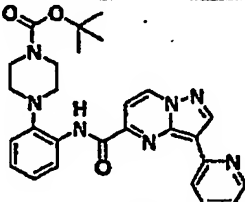
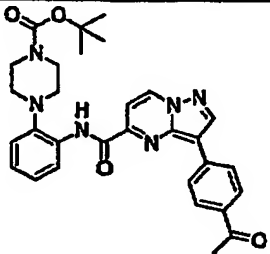
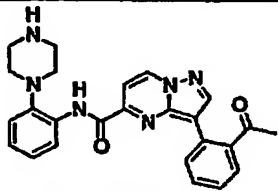
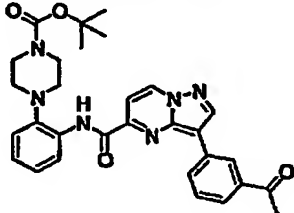
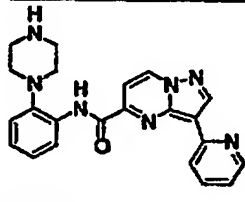
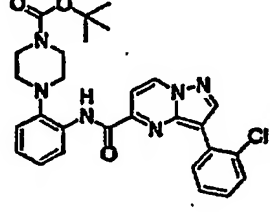
(表1の続き)

	A-72
	A-73
	A-74
	A-75
	A-76
	A-77
	A-78
	A-79

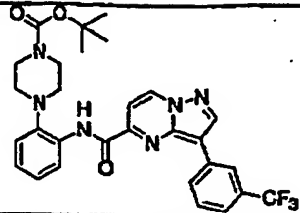
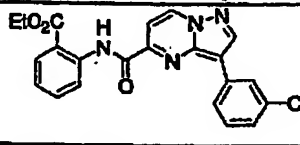
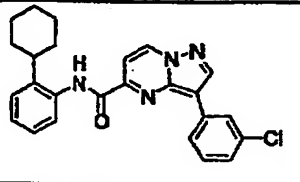
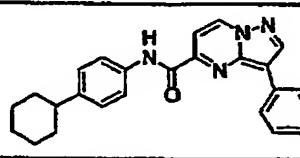
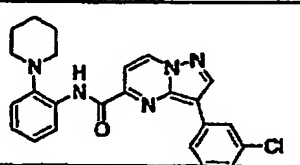
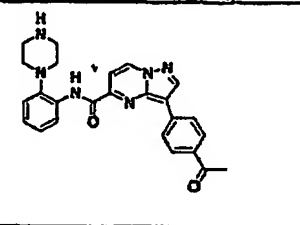
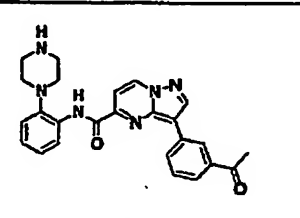
(表1の続き)

	A-80
	A-81
	A-82
	A-83
	A-84
	A-85
	A-86
	A-87
	A-88

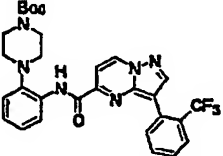
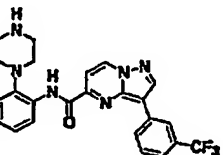
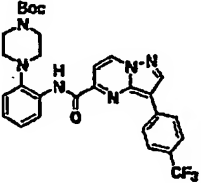
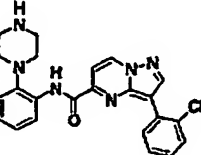
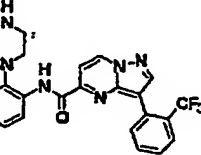
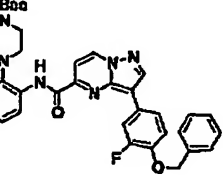
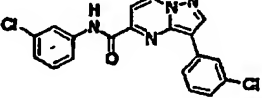
(表1の続き)

	A- 89
	A- 80
	A- 91
	A- 92
	A- 93
	A- 94

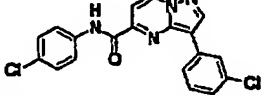
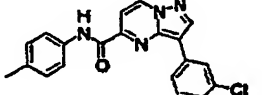
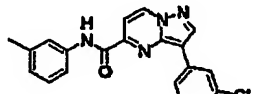
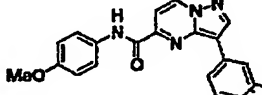
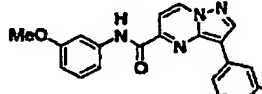
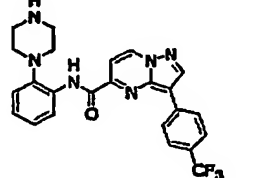
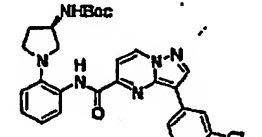
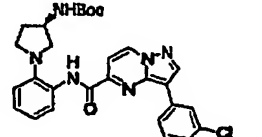
(表1の続き)

	A-95
	A-96
	A-97
	A-98
	A-99
	A-100
	A-101

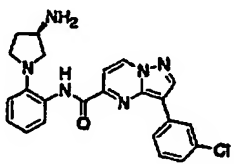
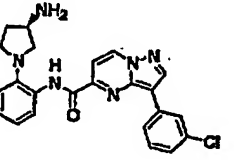
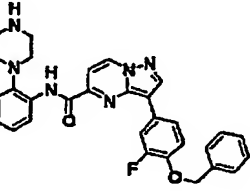
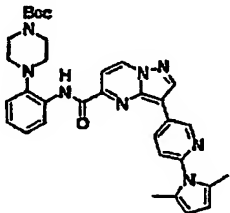
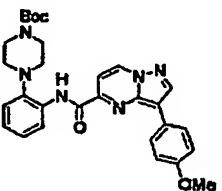
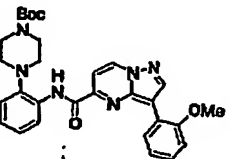
(表1の続き)

	A- 102
	A- 103
	A- 104
	A- 105
	A- 106
	A- 107
	A- 108

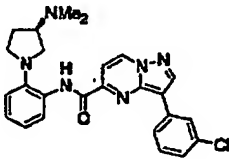
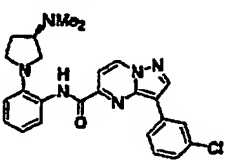
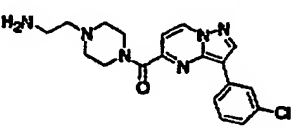
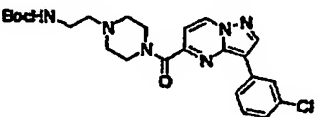
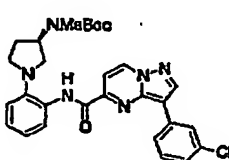
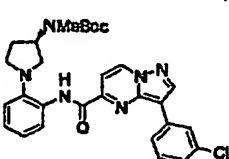
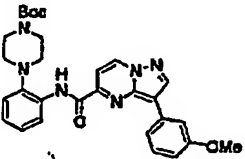
(表1の続き)

	A- 109
	A- 110
	A- 111
	A- 112
	A- 113
	A- 114
	A- 115
	A- 116

(表1の続き)

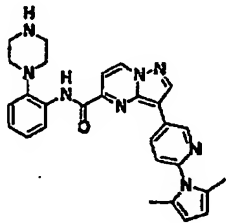
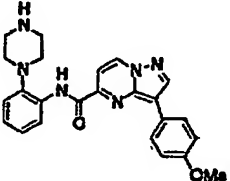
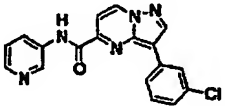
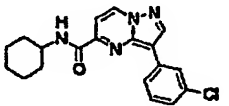
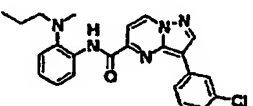
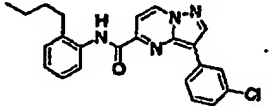
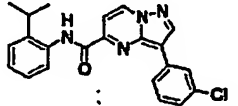
	A- 117
	A- 118
	A- 119
	A- 120
	A- 121
	A- 122

(表1の続き)

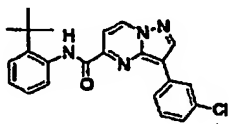
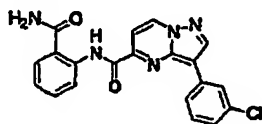
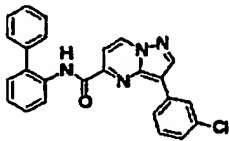
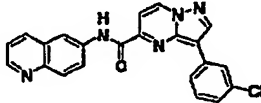
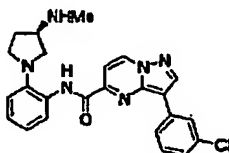
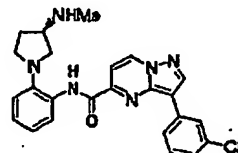
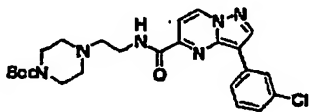
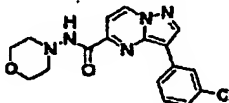
	A- 123
	A- 124
	A- 125
	A- 126
	A- 127
	A- 128
	A- 129



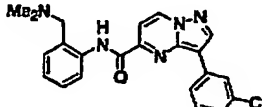
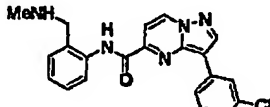
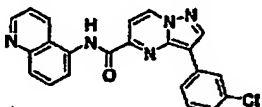
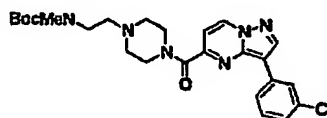
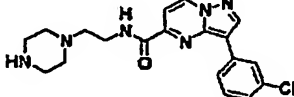
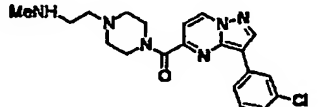
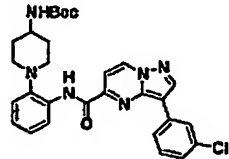
(表1の続き)

	<p>A- 130</p>
	<p>A- 131</p>
	<p>A- 132</p>
	<p>A- 133</p>
	<p>A- 134</p>
	<p>A- 135</p>
	<p>A- 136</p>

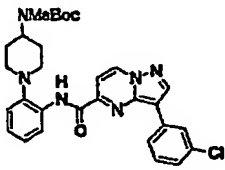
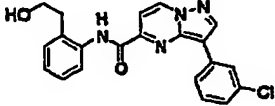
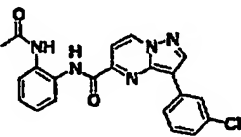
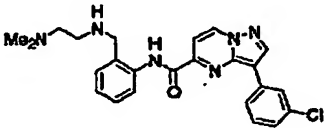
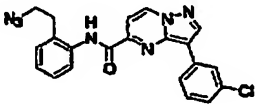
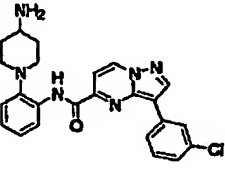
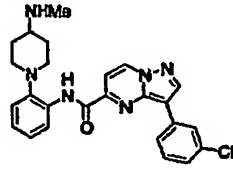
(表1の続き)

	A- 137
	A- 138
	A- 139
	A- 140
	A- 141
	A- 142
	A- 143
	A- 144

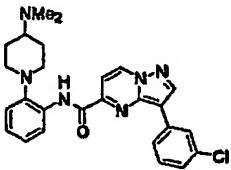
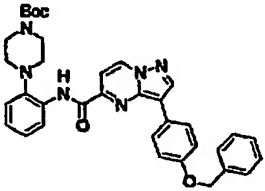
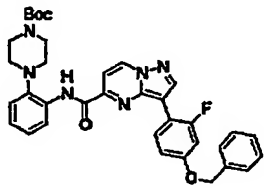
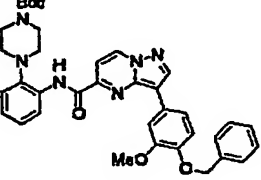
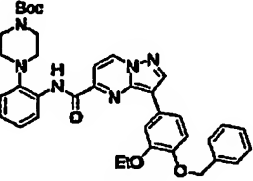
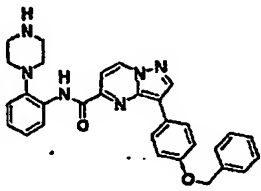
(表1の続き)

	A- 145
	A- 146
	A- 147
	A- 148
	A- 149
	A- 150
	A- 151

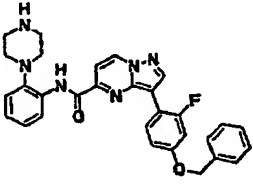
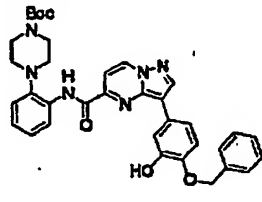
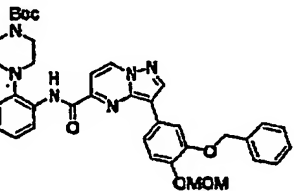
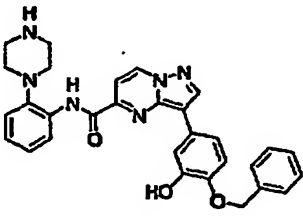
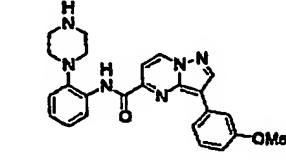
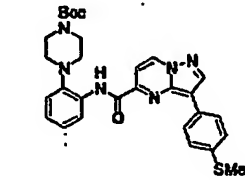
(表1の続き)

	A- 152
	A- 153
	A- 154
	A- 155
	A- 156
	A- 157
	A- 158

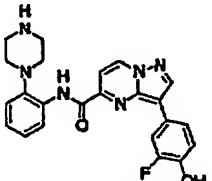
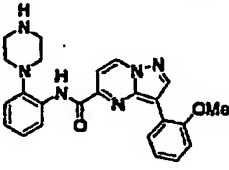
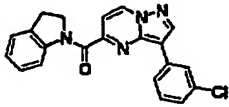
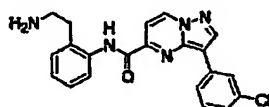
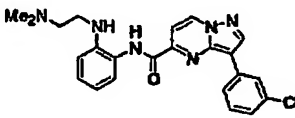
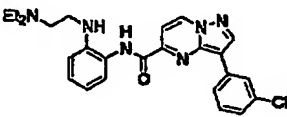
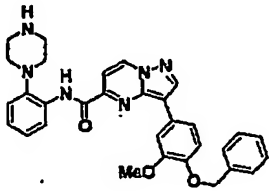
(表1の続き)

	<p>A- 159</p>
	<p>A- 160</p>
	<p>A- 161.</p>
	<p>A- 162</p>
	<p>A- 163</p>
	<p>A- 164</p>

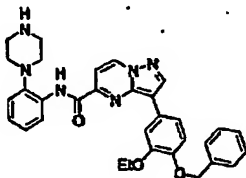
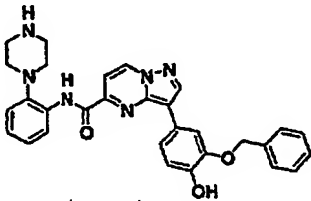
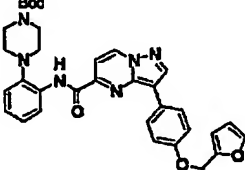
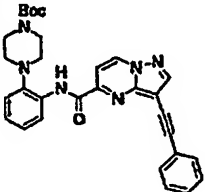
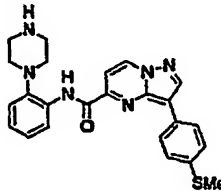
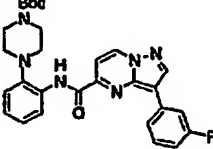
(表1の続き)

	A- 165
	A- 166
	A- 167
	A- 168
	A- 169
	A- 170

〈表1の続き〉

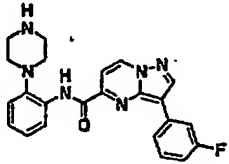
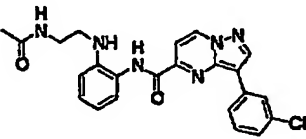
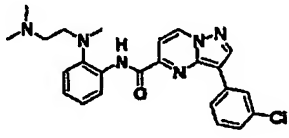
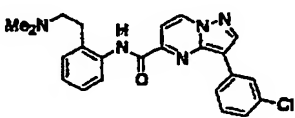
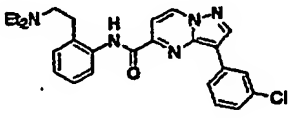
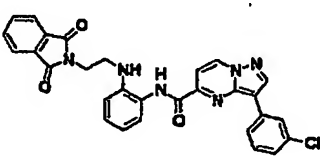
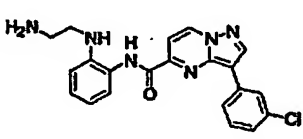
	A- 171
	A- 172
	A- 173
	A- 174
	A- 175
	A- 176
	A- 177

(表1の続き)

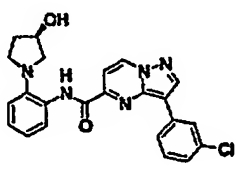
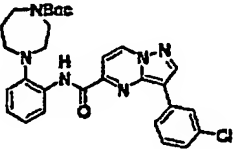
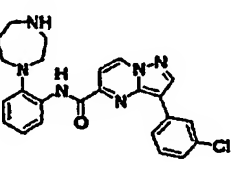
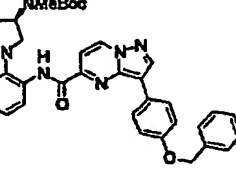
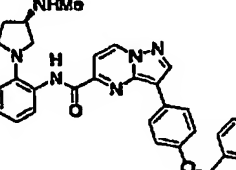
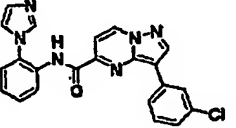
	A-178
	A-179
	A-180
	A-181
	A-182
	A-183



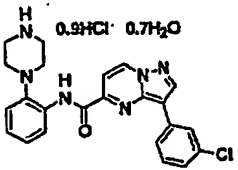
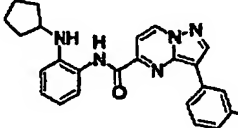
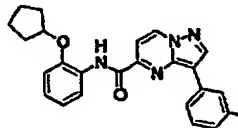
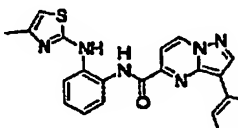
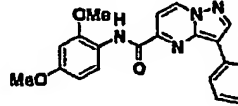
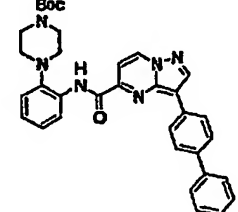
(表1の続き)

	A-184
	A-185
	A-186
	A-187
	A-188
	A-189
	A-190

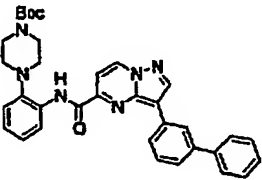
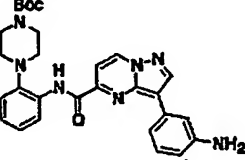
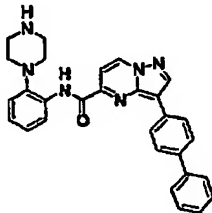
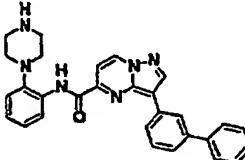
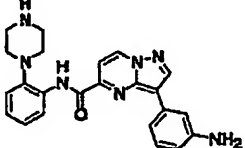
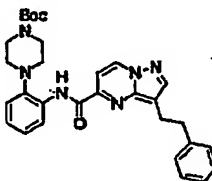
(表1の続き)

	<p>A- 191</p>
	<p>A- 192</p>
	<p>A- 193</p>
	<p>A- 194</p>
	<p>A- 195</p>
	<p>A- 196</p>

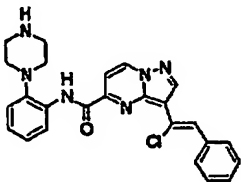
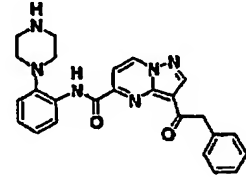
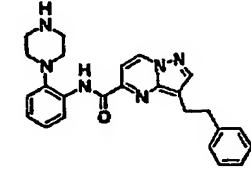
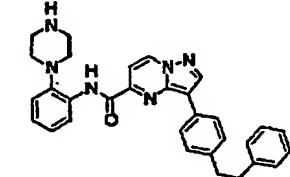
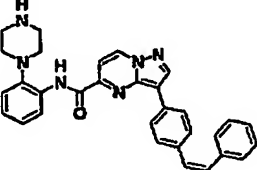
(表1の続き)

 <p>0.9HCl · 0.7H<sub>2</sub>O</p>	A- 197
	A- 198
	A- 199
	A- 200
	A- 201
	A- 202

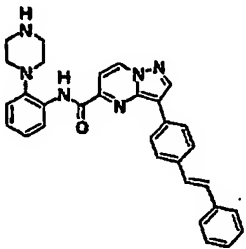
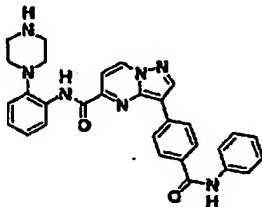
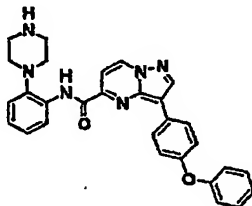
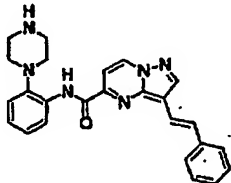
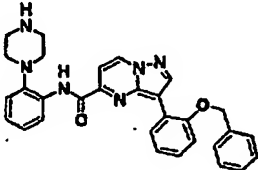
(表1の続き)

	<p>A-203</p>
	<p>A-204</p>
	<p>A-205</p>
	<p>A-206</p>
	<p>A-207</p>
	<p>A-208</p>

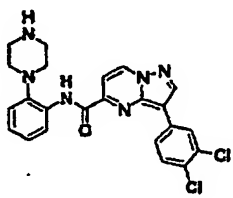
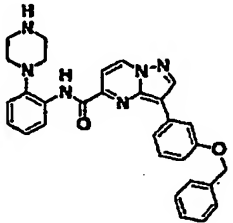
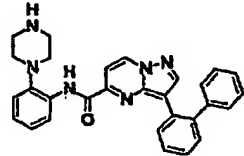
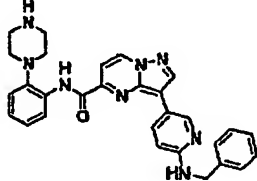
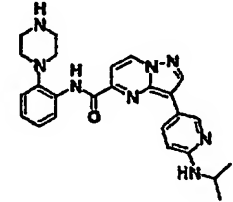
(表1の続き)

	A- 209
	A- 210
	A- 211
	A- 212
	A- 213

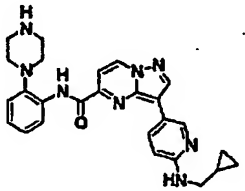
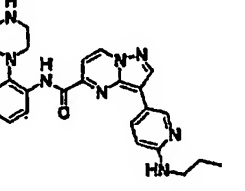
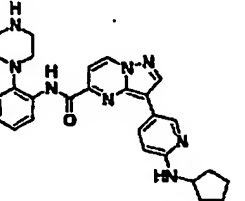
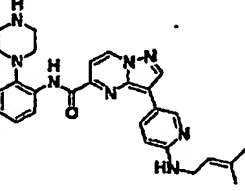
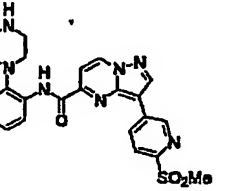
(表1の続き)

	A- 214
	A- 215
	A- 216
	A- 217
	A- 218

(表1の続き)

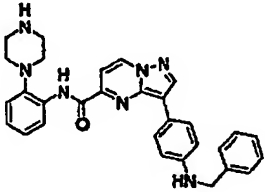
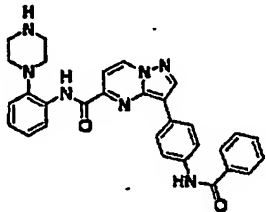
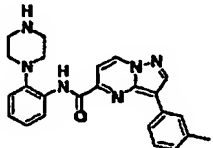
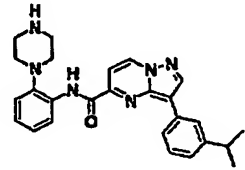
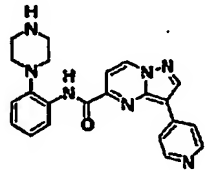
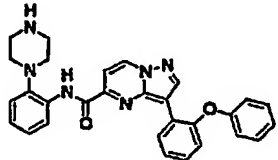
	A- 219
	A- 220
	A- 221
	A- 222
	A- 223

(表1の続き)

	A- 224
	A- 225
	A- 226
	A- 227
	A- 228

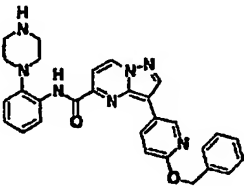
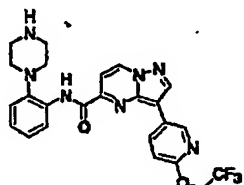
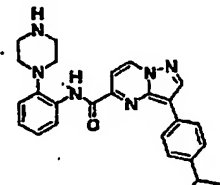
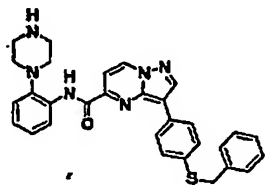
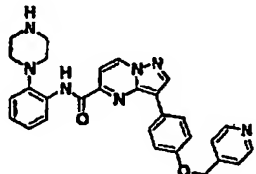


〈表1の続き〉

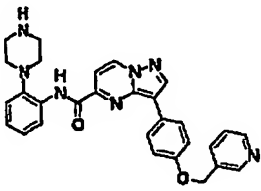
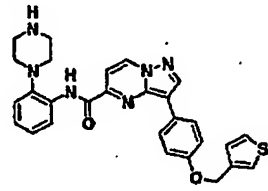
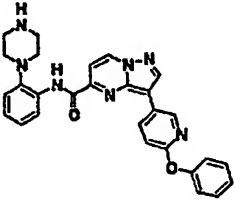
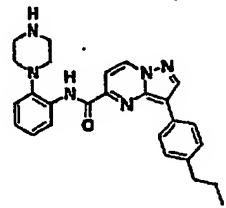
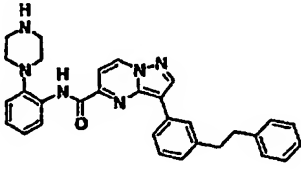
	A- 229
	A- 230
	A- 231
	A- 232
	A- 233
	A- 234



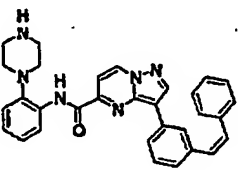
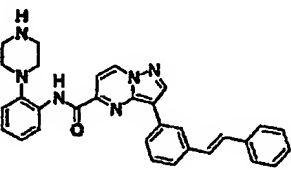
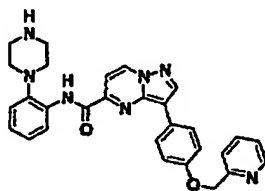
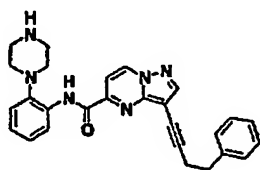
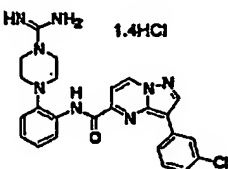
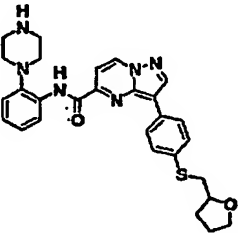
(表1の続き)

	A- 240
	A- 241
	A- 242
	A- 243
	A- 244

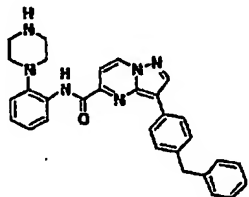
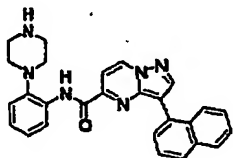
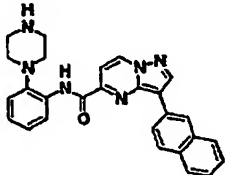
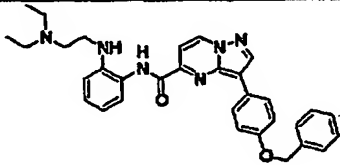
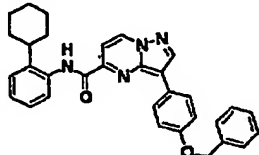
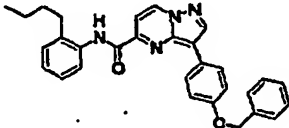
(表1の続き)

	A- 245
	A- 246
	A- 247
	A- 248
	A- 249

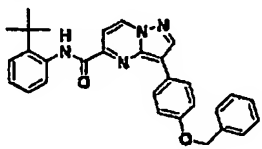
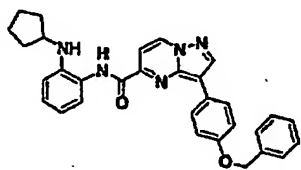
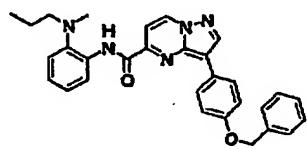
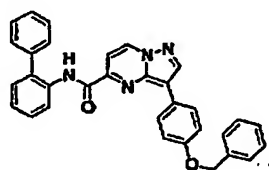
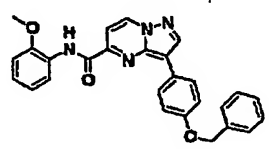
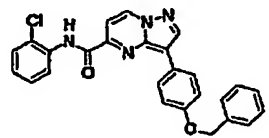
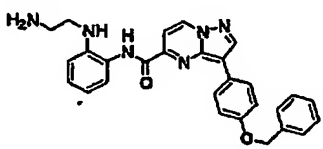
(表1の続き)

	A- 250
	A- 251
	A- 252
	A- 253
	A- 254
	A- 255

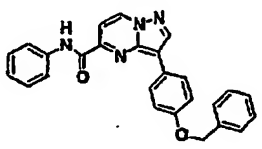
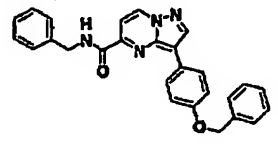
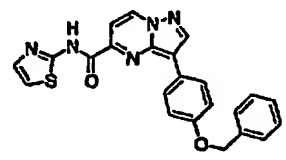
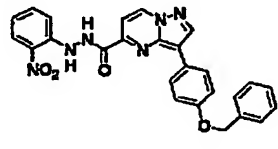
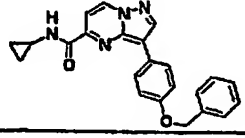
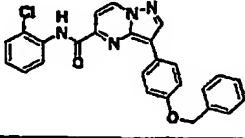
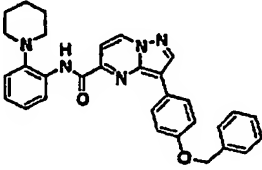
(表1の続き)

	<p>A- 256</p>
	<p>A- 257</p>
	<p>A- 258</p>
	<p>A- 259</p>
	<p>A- 260</p>
	<p>A- 261</p>

(表1の続き)

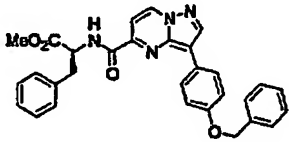
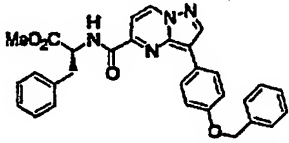
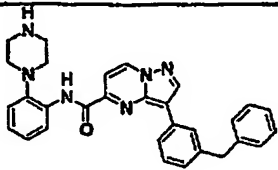
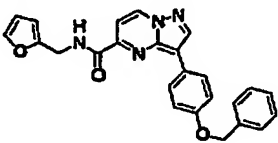
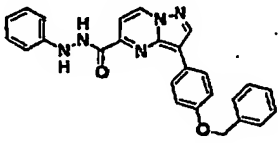
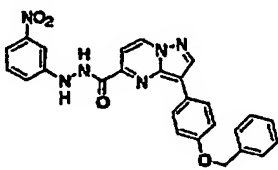
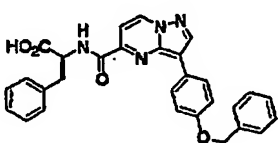
	A- 262
	A- 263
	A- 264
	A- 265
	A- 266
	A- 267
	A- 268

(表1の続き)

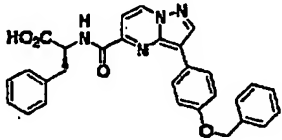
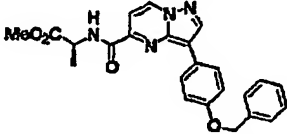
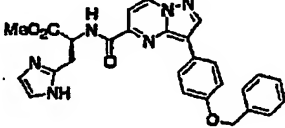
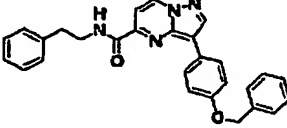
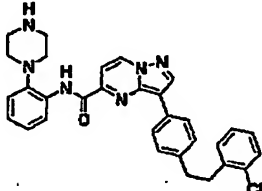
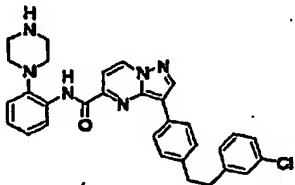
	A- 269
	A- 270
	A- 271
	A- 272
	A- 273
	A- 274
	A- 275



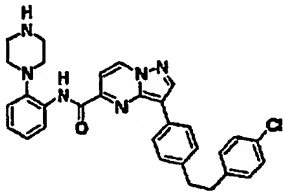
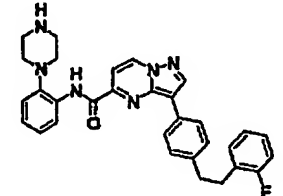
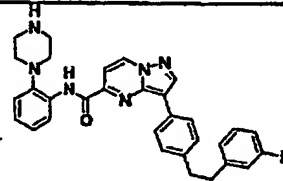
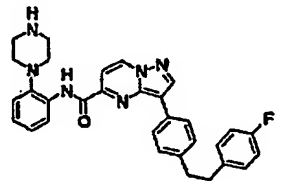
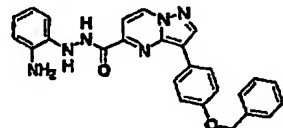
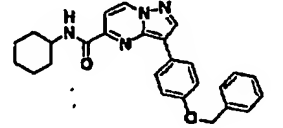
(表1の続き)

	A- 276
	A- 277
	A- 278
	A- 279
	A- 280
	A- 281
	A- 282

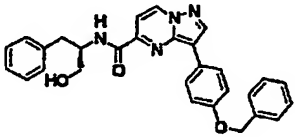
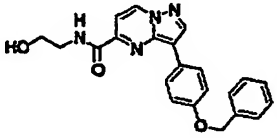
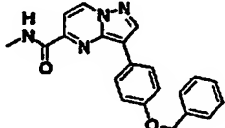
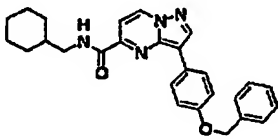
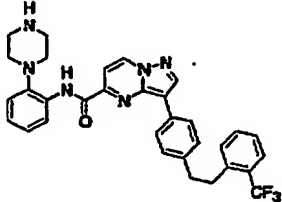
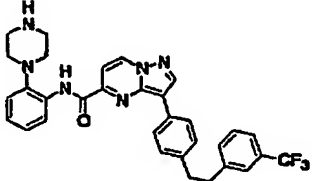
(表1の続き)

	A- 283
	A- 284
	A- 285
	A- 286
	A- 287
	A- 288

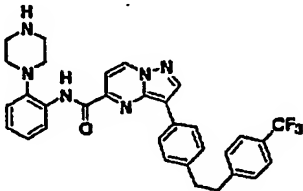
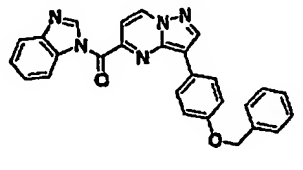
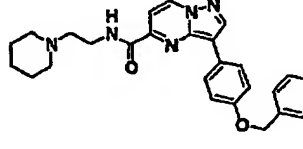
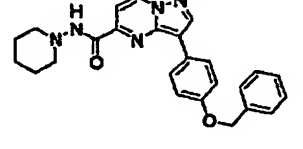
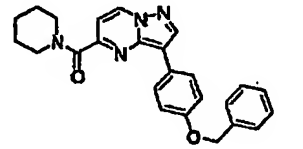
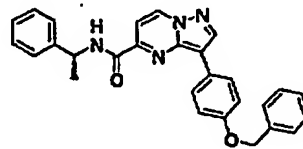
(表1の続き)

	A- 289
	A- 290
	A- 291
	A- 292
	A- 293
	A- 294

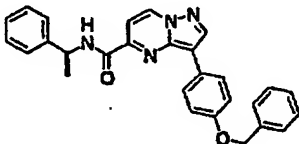
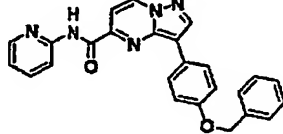
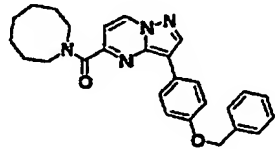
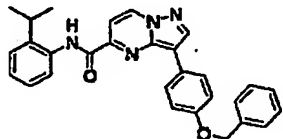
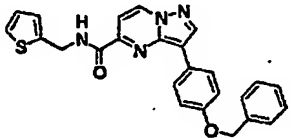
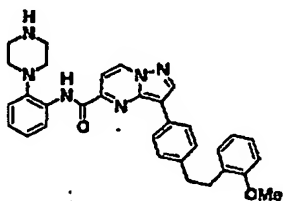
(表1の続き)

	A- 295
	A- 296
	A- 297
	A- 298
	A- 299
	A- 300

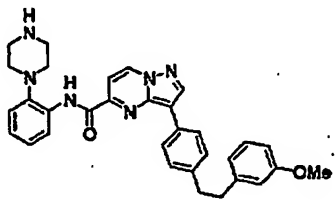
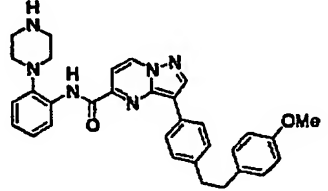
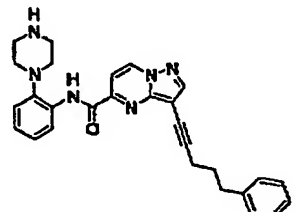
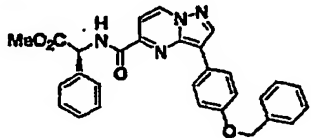
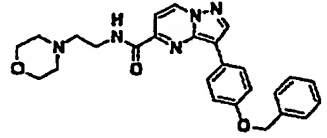
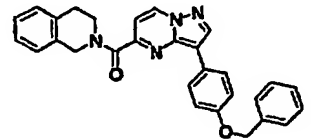
(表1の続き)

	A-301
	A-302
	A-303
	A-304
	A-305
	A-306

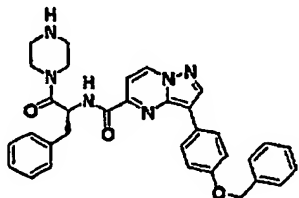
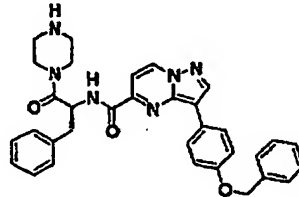
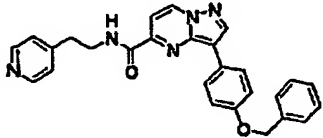
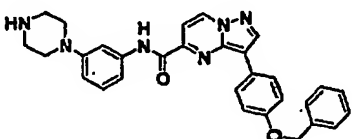
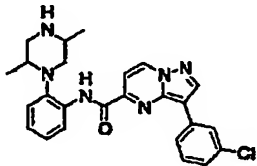
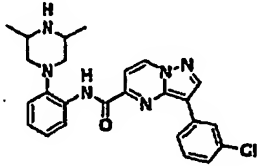
(表1の続き)

	A- 307
	A- 308
	A- 309
	A- 310
	A- 311
	A- 312

(表1の続き)

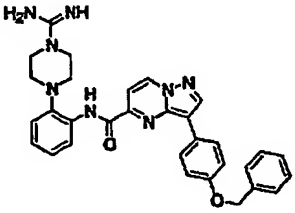
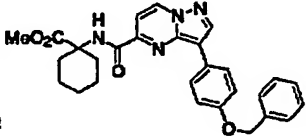
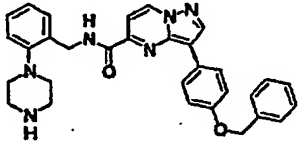
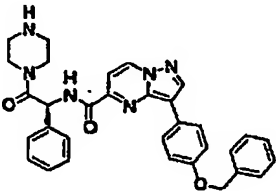
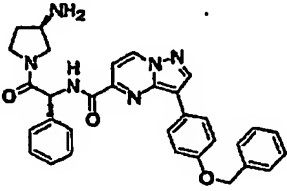
	<p>A- 313</p>
	<p>A- 314</p>
	<p>A- 315</p>
	<p>A- 316</p>
	<p>A- 317</p>
	<p>A- 318</p>

(表1の続き)

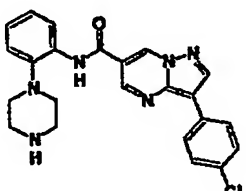
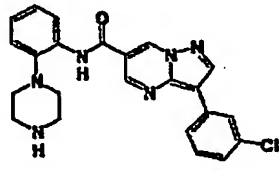
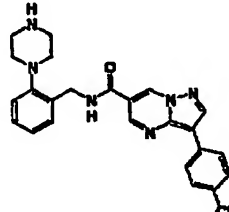
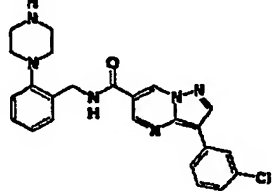
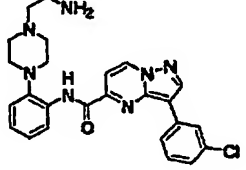
	A-319
	A-320
	A-321
	A-322
	A-323
	A-324



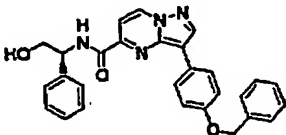
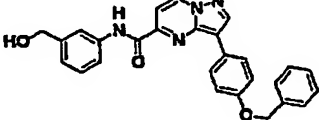
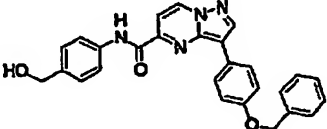
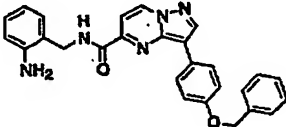
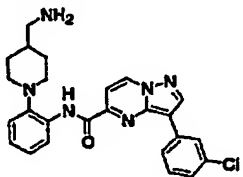
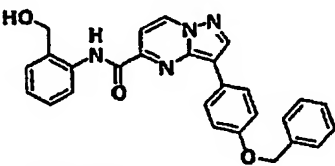
(表1の続き)

	<p>A- 325</p>
	<p>A- 326</p>
	<p>A- 327</p>
	<p>A- 328</p>
	<p>A- 329</p>

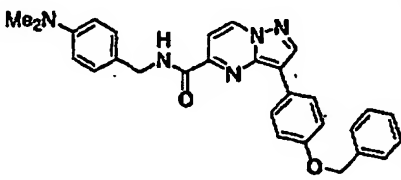
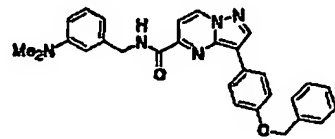
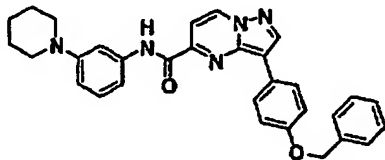
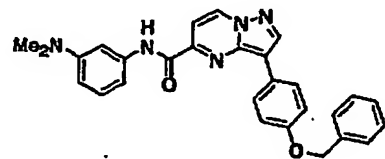
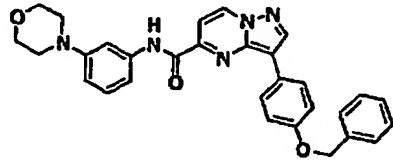
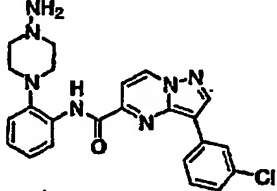
(表1の続き)

	A-330
	A-331
	A-332
	A-333
	A-334

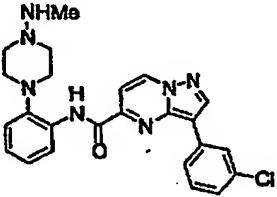
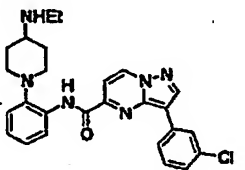
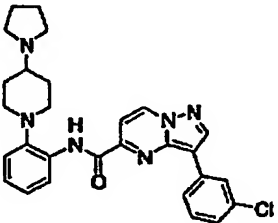
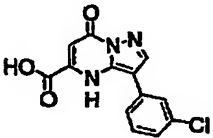
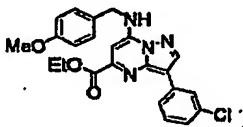
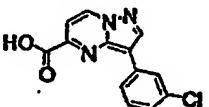
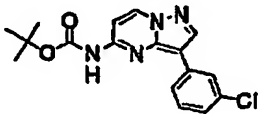
(表1の続き)

	A- 335
	A- 336
	A- 337
	A- 338
	A- 339
	A- 340

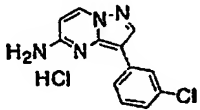
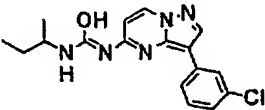
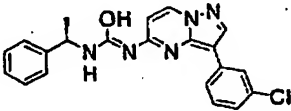
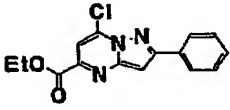
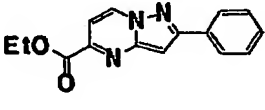
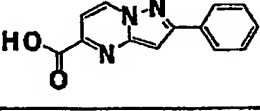
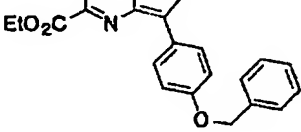
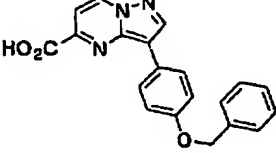
(表1の続き)

	A- 341
	A- 342
	A- 343
	A- 344
	A- 345
	A- 346

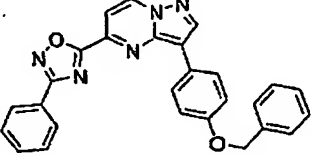
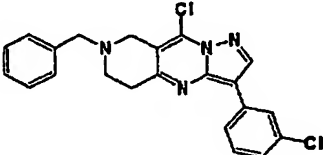
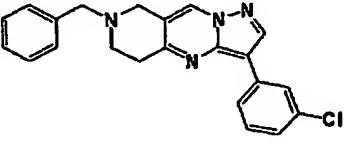
(表1の続き)

	A- 347
	A- 348
	A- 349
	A- 350
	A- 351
	A- 352
	A- 353

(表1の続き)

	A- 354
	A- 355
	A- 356
	A- 357
	A- 358
	A- 359
	A- 360
	A- 361

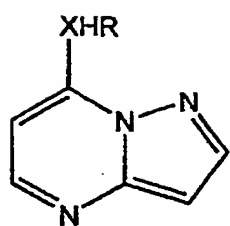
(表 1 の続き)

	A- 362
	A- 363
	A- 364

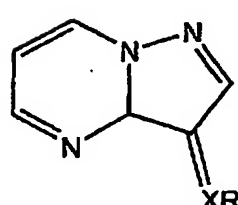
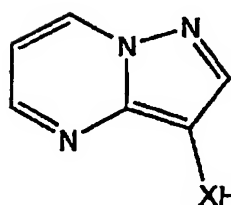
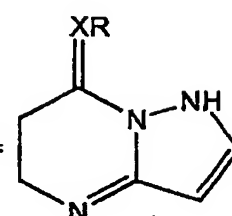
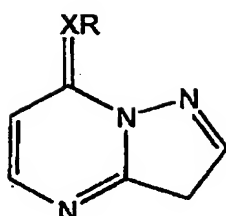
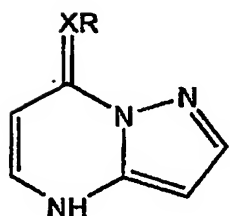
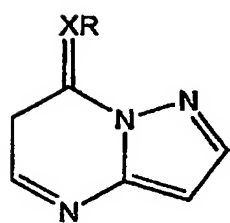
本願発明の置換基に  $\alpha$  水素を有する化合物は、以下のような互変異性体を有する。

【 0 1 3 0 】

## 【化 28】



XはOまたはNであり、  
XがOのとき、Rは存在せず、  
XがNのとき、Rは任意の置換基である。



これらの互変異性体も本願発明に含まれる。

## 【0131】

本発明の目的化合物の「塩」としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例



例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ塩とのなどが挙げられる。無機塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、過塩素酸、ヨウ化水素酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

#### 【0132】

本発明の目的化合物の「水和物」としては、薬理学的に許容される水和物が好ましく、また、含水塩も含まれ。具体的には、一水和物、二水和物、六水和物等が挙げられる。

#### 【0133】

組成物としては、医薬組成物（医薬部外品を含む）、動物薬（畜産薬、獣医薬、水産薬等）組成物のほか、例えば、食品組成物、化粧品組成物等が挙げられる。従って、本発明品は様々な用途に使用できる。すなわち、人や動物におけるNAD(P)H阻害剤として、または、そのNAD(P)H阻害作用を期待して配合される医薬部外品、化粧品、食品、特定保険用食品、飲料および家畜の飼料等である。本願発明の組成物は、NAD(P)Hに関連する疾患を診断する診断薬としても有用である。

#### 【0134】

本願発明の組成物を用いて処置され得る疾患には、炎症、肺循環障害、虚血性

心疾患（例えば、冠動脈疾患）、脳循環障害（例えば、脳浮腫、脳梗塞）、動脈硬化症（例えば、アテローム性動脈硬化症）、糖尿病合併症、高血圧症、増殖関連疾患等が挙げられる。

【 0 1 3 5 】

以下に本発明の医薬組成物の一般的な調製法を示す。なお、動物薬組成物、医薬部外品、水産薬組成物、食品組成物および化粧品組成物等についても公知の調製法により製造することができる。

【 0 1 3 6 】

本発明の化合物は、薬理学的に許容された担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、座剤等の固形製剤、またはシロップ剤、注射剤、懸濁剤、溶液剤、スプレー剤等の液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。薬理学的に許容される担体としては、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、崩壊阻害剤、吸収促進剤、吸着剤、保湿剤、溶解補助剤、安定化剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じ、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることができる。又、本発明の組成物には本願発明以外のNAD(P)H阻害を有する物質を配合することも可能である。非経口の投与経路としては、静脈内注射、筋肉内注射、経鼻、直腸、膣および経皮等が挙げられる。

【 0 1 3 7 】

固形製剤における賦形剤としては、例えば、グルコース、ラクトース、スクロース、D-マンニトール、結晶セルロース、デンプン、炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、塩化ナトリウム、カオリンおよび尿素等が挙げられる。

【 0 1 3 8 】

固形製剤における滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ホウ酸末、コロイド状ケイ酸、タルクおよびポリエチレングリコール等が挙げられる。

【 0 1 3 9 】

固形製剤における結合剤としては、例えば、水、エタノール、プロパノール、

白糖、D-マンニトール、結晶セルロース、デキストリン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン溶液、ゼラチン溶液、ポリビニルピロリドン、リン酸カルシウム、リン酸カリウム、およびシェラック等が挙げられる。

## 【 0 1 4 0 】

固形製剤における崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カンテン末、ラミナラン末、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプン、ステアリン酸モノグリセリド、ラクトースおよび繊維素グリコール酸カルシウム等が挙げられる。

## 【 0 1 4 1 】

固形製剤における崩壊阻害剤の好適な例としては、水素添加油、白糖、ステアリン、カカオ脂および硬化油等が挙げられる。

## 【 0 1 4 2 】

固形製剤における吸収促進剤としては、例えば、第4級アンモニウム塩基類およびラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。

## 【 0 1 4 3 】

固形製剤における吸着剤としては、例えば、デンプン、ラクトース、カオリン、ベントナイトおよびコロイド状ケイ酸等が挙げられる。

## 【 0 1 4 4 】

固形製剤における保湿剤としては、例えば、グリセリン、デンプン等が挙げられる。

## 【 0 1 4 5 】

固形製剤における溶解補助剤としては、例えば、アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等が挙げられる。

## 【 0 1 4 6 】

固形製剤における安定化剤としては、例えば、ヒト血清アルブミン、ラクトー

ス等が挙げられる。

【0147】

固形製剤として錠剤、丸剤等を調製する際には、必要により胃溶性または腸溶性物質（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）のフィルムで被覆していてもよい。錠剤には、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠が含まれる。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。座剤の形態に成形する際には、上記に列挙した添加物以外に、例えば、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、半合成グリセライド等を添加することができる。

【0148】

液状製剤における溶剤の好適な例としては、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油およびトウモロコシ油等が挙げられる。

【0149】

液状製剤における溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0150】

液状製剤における懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

【0151】

液状製剤における等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

## 【 0 1 5 2 】

液状製剤における緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩およびクエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

## 【 0 1 5 3 】

液状製剤における無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウムおよび塩酸プロカイン等が挙げられる。

## 【 0 1 5 4 】

液状製剤における防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、2-フェニルエチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

## 【 0 1 5 5 】

液状製剤における抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールおよびシステイン等が挙げられる。

## 【 0 1 5 6 】

注射剤として調製する際には、液剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましい。通常、これらは、バクテリア保留フィルター等を用いる過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化する。さらにこれらの処理後、凍結乾燥等の方法により固形物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤（塩酸リドカイン水溶液、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノールまたはこれらの混合溶液等）を添加してもよい。

## 【 0 1 5 7 】

さらに、必要ならば、医薬組成物は、着色料、保存剤、香料、矯味矯臭剤、甘味料等、ならびに他の薬剤を含んでもよい。

## 【 0 1 5 8 】

本発明の化合物の投与量は、被験体の年齢、体重、症状または投与方法などにより異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり、経口投与の場合、0.01mg~10gであり、好ましくは、0.1mg~1g、1mg~100mg、0.1mg~10mgなどであり得る。非経口投与の場合、0.01mg~1gであり、好ましくは、0.01mg~100mg、0.1mg~100mg、

1mg～100mg、0.1mg～10mgなどであり得る。

【0159】

(発明を実施するための最良の形態)

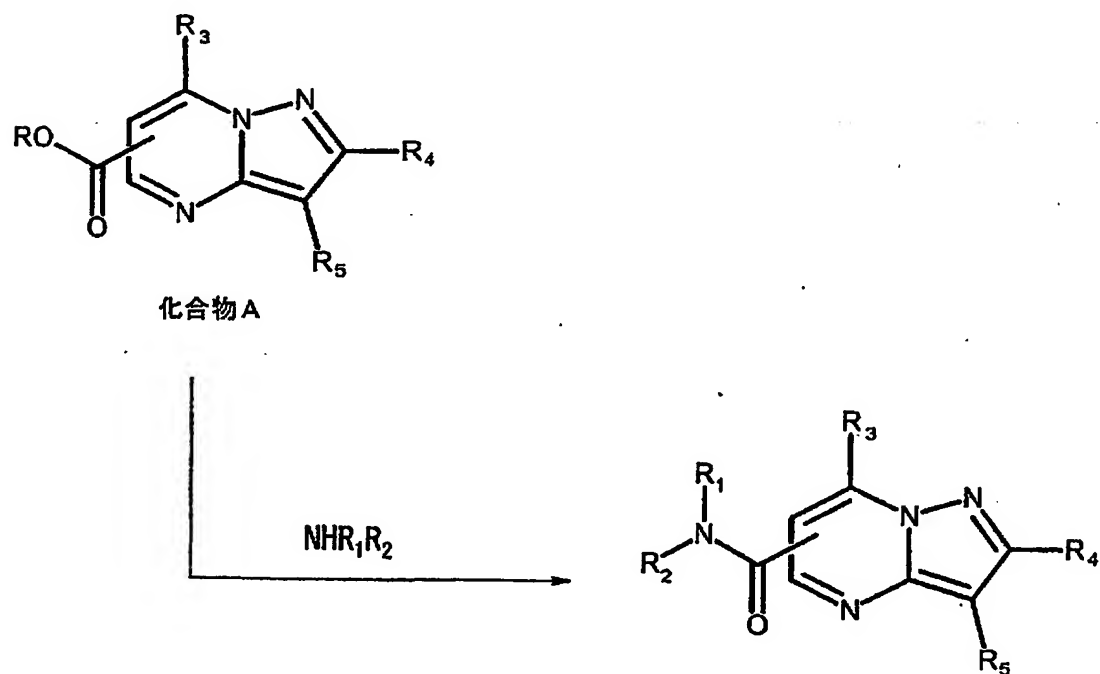
本発明で用いられる化合物、もしくはその塩またはそれらの水和物は、それ自体公知の方法により容易に製造することができる。該方法の具体例として、例えば以下の製造方法またはそれに準じる方法が挙げられる。

【0160】

式(I)に含まれる本願発明の化合物は、以下の化合物Aと、任意の適切なアミンから合成され得る：

【0161】

【化29】



当該反応は、当業者に周知のアミド化反応の条件に準じて行えばよい。

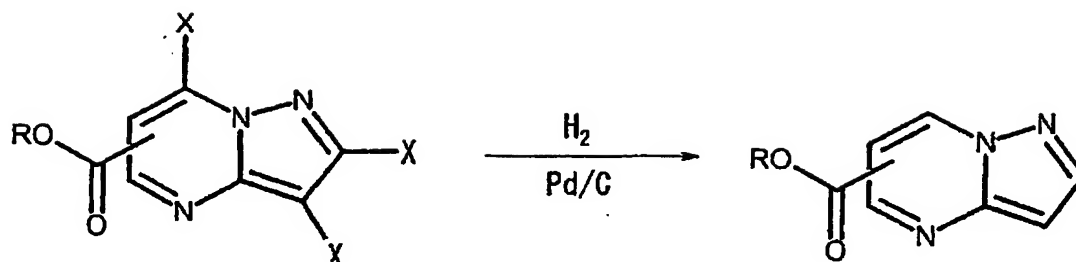
【0162】

化合物Aの置換基 $\text{R}_3 \sim \text{R}_5$ は、好ましくはハロゲン置換基等から誘導され得る。例えば、ハロゲン置換基を水素原子に置換するには、例えば、以下の反応式

(I)

【0163】

【化30】



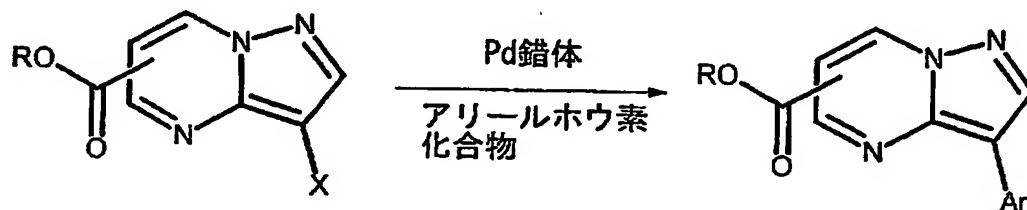
に示されるように、Pd/CおよびH<sub>2</sub>等の反応条件でおこなえばよい。

【0164】

ハロゲン置換基をアリールに置換するには、例えば、以下の反応式(II)

【0165】

【化31】



に示されるように、Pd錯体およびアリールボウ酸化合物を用いて、いわゆるSuzuki反応に準じておこなえばよい。

【0166】

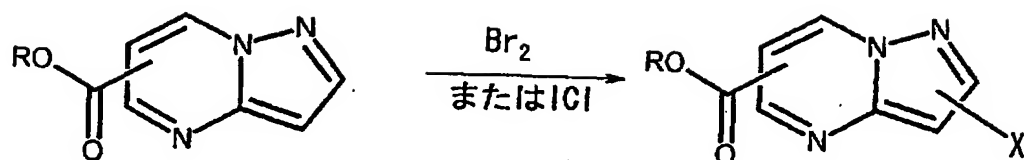
また例えば、化合物番号A-253のようなアルキニル基を導入する場合には、Pd錯体およびアセチレン化合物を用いて、いわゆるSonogashira反応に準じておこなえばよい。

【0167】

芳香族環上にハロゲンを置換する方法もまた、周知である。例えば、臭素または一塩化ヨウ素などにより、芳香族環上の水素原子は容易にハロゲン化され得る

【0168】

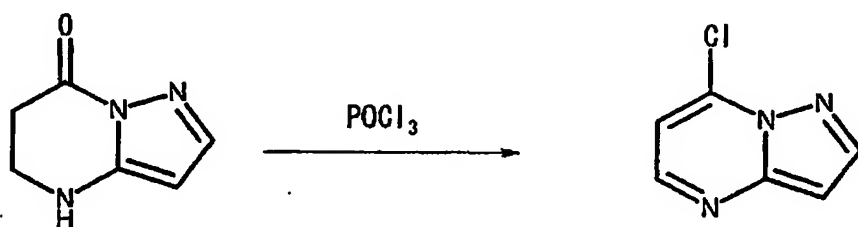
【化32】



環骨格上のケトンを、ハロゲン化する方法も当業者に周知の方法に準じて行えばよい。

【0169】

【化33】

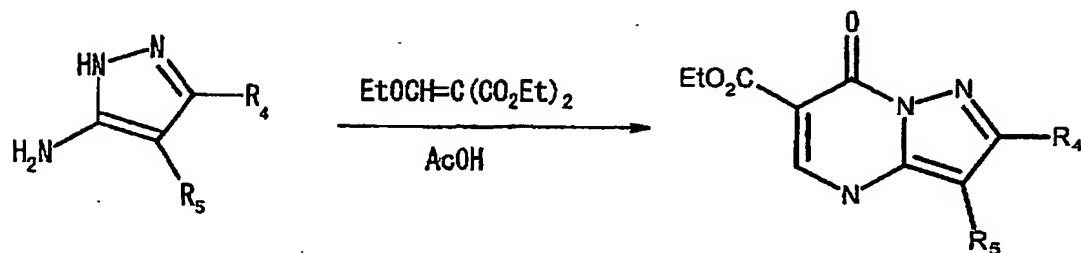


本願発明の式 (I) の化合物のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環骨格を合成する方法は、公知である。例えば、Novinson, T. ; Robins, R. K. ; Matthews, T. R. , J. Med. Chem. 1977, 20 (2), 298-299、および Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 225, Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 227を参照のこと。以下の反応式 (IV)

【0170】



## 【化 34】



に示されるように、ピラゾール環とエトキシメチレンマロネートとの反応、さらに、生じたケトンのハロゲン化により、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環骨格を合成することもできる。

## 【0171】

以下の実施例は、単なる例示であり、本発明を限定するものではない。

## 【0172】

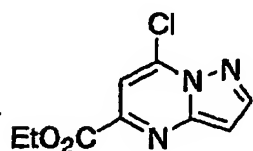
## 【実施例】

## (実施例 1)

7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成

## 【0173】

## 【化 35】



Novinson, T. ; Robins, R. K. ; Matthews, T. R. , J. Med. Chem. 1977, 20 (2), 298-299に従い合成した。

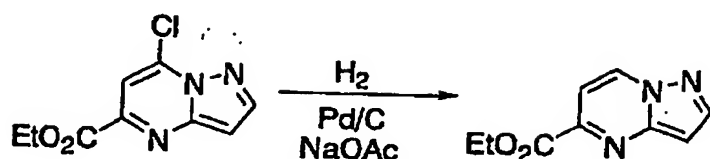
## 【0174】

## (実施例 2)

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成

【0175】

【化36】



7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (15.0 g)、酢酸ナトリウム (6.54 g)、10%パラジウム炭素 (665 mg) の酢酸エチル-エタノール (1-1, 50 mL) 懸濁液を水素雰囲気下攪拌した。反応終了後、反応液をろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、水、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。黄色残渣をエタノールより再結晶し、淡黄色針状晶 (9.9 g, 78%) を得た。  
mp: 114-115°C。

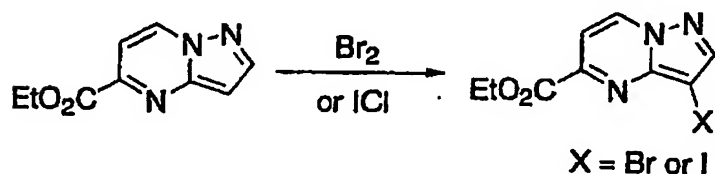
【0176】

## (実施例 3)

3-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび3-ヨードピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成

【0177】

【化37】



ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (6.0

0 g) のクロロホルム (60 mL) 溶液に、氷冷下、臭素 (1.61 mL) のクロロホルム (3 mL) 溶液を滴下した。同温 15 分間攪拌後、水 (100 mL) を加え、重曹で中和した。反応混合液をクロロホルムで抽出し、抽出層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、黄色柱状晶 (8.03 g, 95%) を得た。Mp: 113-114℃。

【0178】

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (1.53 g)、五酸化二ヨウ素 (23 mg) のクロロホルム (15 mL) 溶液に、40℃下、一塩化ヨウ素 (0.70 mL) を滴下した。生じる反応懸濁液を同温 30 分間攪拌後、クロロホルムで希釈し、重曹水で中和した。クロロホルムで抽出し、抽出層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶 (2.13 g, 98%) を得た。mp: 145-146℃。

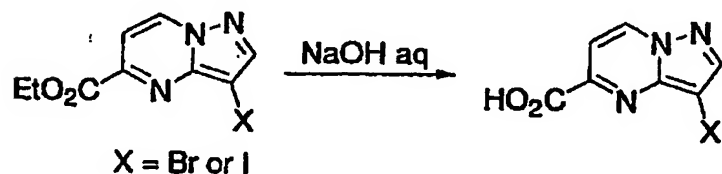
【0179】

(実施例 4)

3-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸および 3-ヨードピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸の合成

【0180】

【化 38】



3-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (3.00 g) のメタノール (200 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 mL) を加え、生じる懸濁液を室温下 30 分間攪拌後、氷冷下、2 規定塩酸 (22 mL) にて中和した。メタノールを減圧留去して得られた析出物を濾取し、水洗、乾燥後、黄色固体 (2.60 g, 97%) を得た。Mp: 約 20

0℃（昇華）。

【0181】

3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（2.10g）より同様にして黄色固体（1.82g, 95%）を得た。mp：約215℃（約200℃にて昇華）。

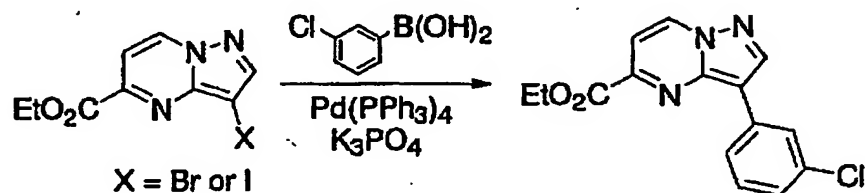
【0182】

（実施例5）

3-（3-クロロフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成

【0183】

【化39】



3-ブロモピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（18.00g）、3-クロロフェニルほう酸（12.50g）、りん酸カリウム（31.12g）、ジオキサン200mlの混合液を窒素気流下で攪拌してテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.50g）、を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水150mlに注ぎ込み、トルエン300mlで抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-トルエン=8：2）で精製して、3-（3-クロロフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（18.05g, 89%）を褐色柱状晶で得た。mp：126-129℃。

【0184】

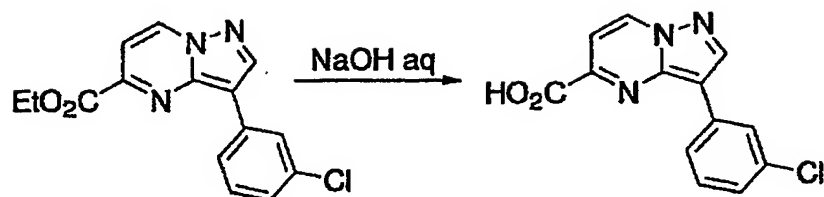
（実施例6）

3-（3-クロロフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボ

ン酸の合成

【0185】

【化40】



3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(18.00g)、メタノール120ml、テトラヒドロフラン120mlの混合液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液60mlを加え、室温で2時間撹拌した。反応液に2規定塩酸60mlを滴下し、析出する結晶を濾取し、3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(14.02g、86%)を黄色針状晶で得た。

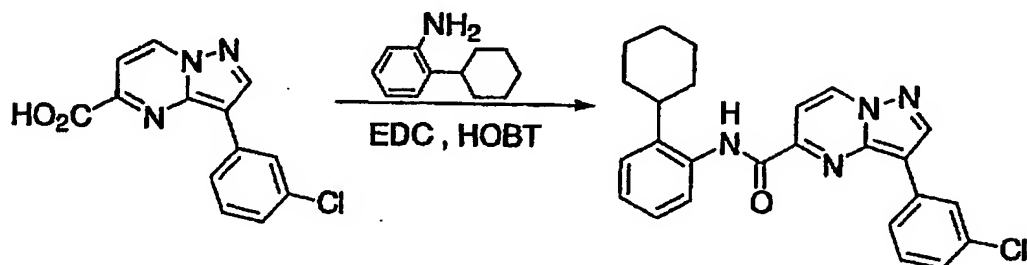
【0186】

(実施例7)

N-2-シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミドの合成

【0187】

【化41】



3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(0.08g)、2-シクロヘキシルアニリン(0.06g)、N,N-ジメチルホルムアミド2ml混合液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾル(0.05

g)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.07 g)、を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 20 ml を注ぎ込み、酢酸エチル 80 ml で抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製した後、酢酸エチルで再結して、N-2-シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミド (0.08 g、64%) を黄色針状晶で得た。mp : 160.2-161.4℃。

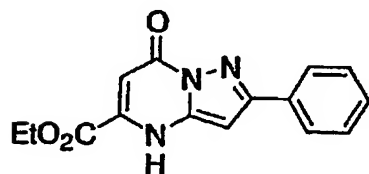
【0188】

(実施例 8)

7-オキソ-2-フェニル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成

【0189】

【化 4 2】



Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 225, Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 227 を参考に合成した。mp : 256-257℃。

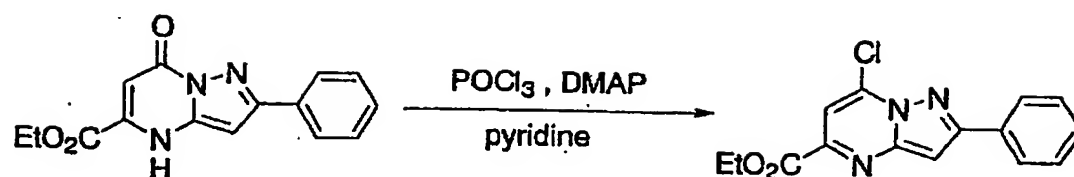
【0190】

(実施例 9)

2-フェニル-7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成

【0191】

【化 4 3】



7-オキソ-2-フェニル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルより7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法を参考に合成した。mp : 135-137℃。

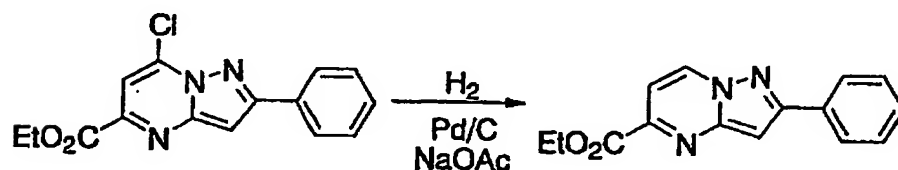
【0192】

(実施例 10)

2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成

【0193】

【化 4 4】



2-フェニル-7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルより、前述したピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法に従い合成した。mp : 180-181℃。

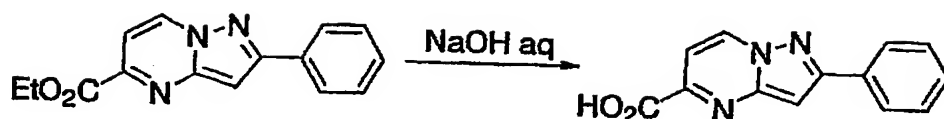
【0194】

(実施例 11)

2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸の合成

【0195】

【化 4 5】



2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルより、前述した3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸の合成法に従い合成した。

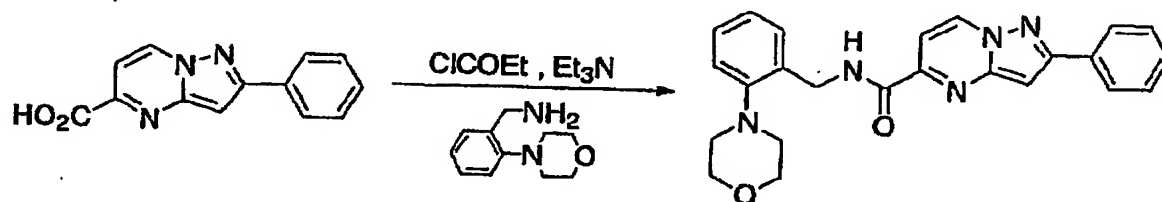
【0196】

(実施例12)

N-(2-モルホリノフェニル)メチル 2-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミドの合成

【0197】

【化 4 6】



2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸 (120 mg)、トリエチルアミン (0.091 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、-40℃でクロロ炭酸エチル (0.053 ml) を加えた。更に、2-モルホリノベンジルアミン (115 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加えた後、-20℃まで昇温させた。反応溶液を減圧留去した後水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、アセトン-ジイソプロピルエーテルより再結晶化し、N-(2-モルホリノフェニル)メチル 2-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミド (142 m



g、69%)を得た。mp: 190-192℃。

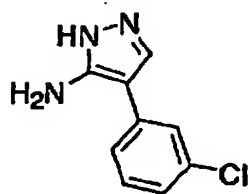
【0198】

(実施例13)

2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)ピラゾール

【0199】

【化47】



J. Heterocyclic Chem., 1995, 32, 291. に従い合成した。

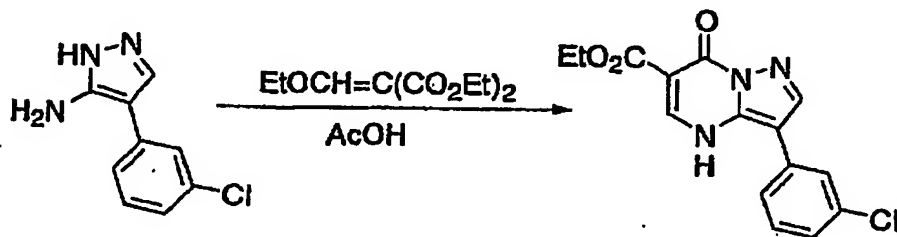
【0200】

(実施例14)

7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成

【0201】

【化48】



2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)ピラゾール (5.73 g) の酢酸 (57 ml) にジエチルエトキシメチレンマロネート (6.58 ml) を加え、5 時間加熱還流した。酢酸を減圧留去した後、酢酸エチル (30 ml) を加え、1

5 分間加熱還流した。反応液を冷却後析出物を濾取し、7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル(7.15g、76%)を得た。

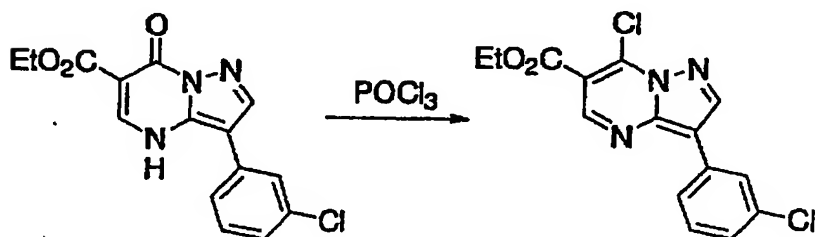
【0202】

(実施例15)

3-(3-クロロフェニル)-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成

【0203】

【化49】



7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより、7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法を参考に合成した。mp: 140-141℃。

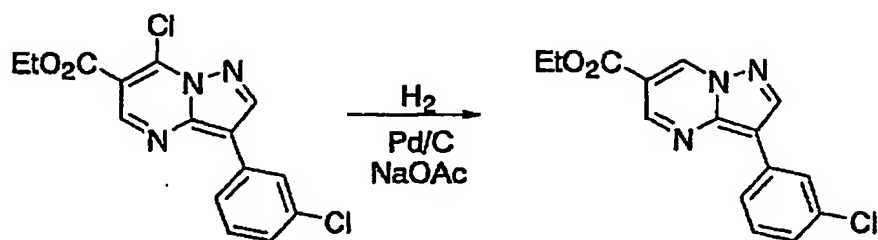
【0204】

(実施例16)

3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成

【0205】

【化 5 0】



3-(3-クロロフェニル)-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより前述したピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法に従い合成した。mp: 134.5-135.5℃。

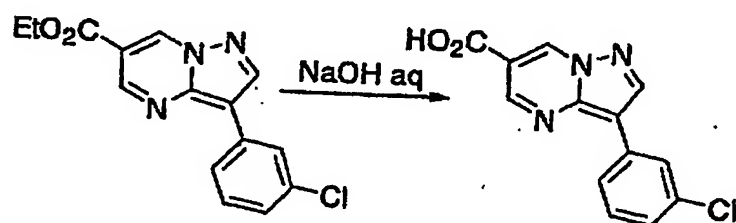
【0206】

(実施例 17)

3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸の合成

【0207】

【化 5 1】



3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより前述した3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸の合成法に従い合成した。mp: 272-275℃ (分解)。

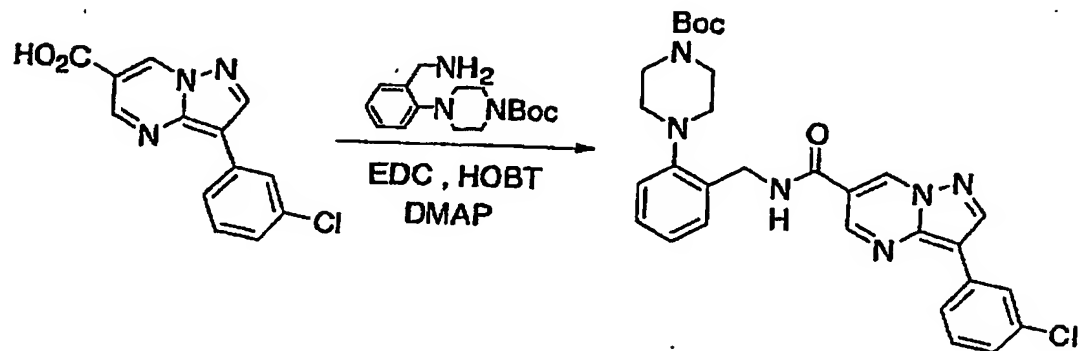
【0208】

(実施例 18)

N- {2- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジノ) フェニル} メチル 3- (3-クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-アミドの合成

【0209】

【化52】



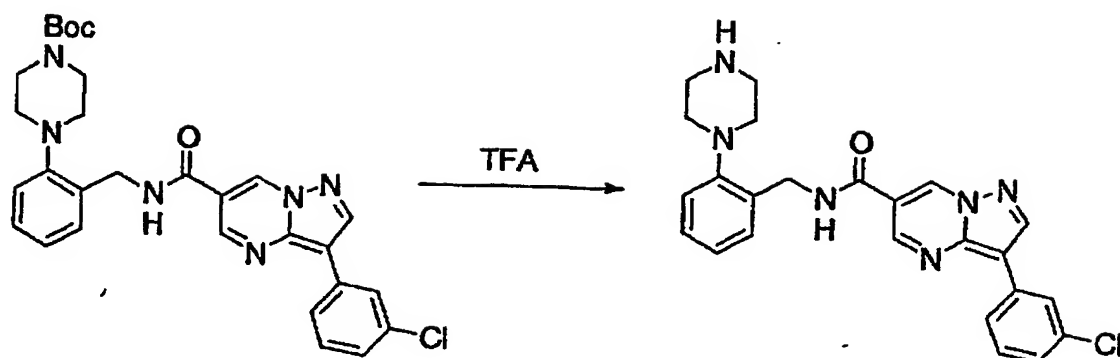
3- (3-クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボン酸より、前述したN-2-シクロヘキシルフェニル 3- (3-クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミドの合成法に従い合成した。  
mp : 201-202℃ (分解)。

【0210】

(実施例19)

N- (2-ピペラジノフェニル) メチル 3- (3-クロロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-アミドの合成

【0211】



【0 2 1 2】

【0 2 1 3】

(試験例)

【0 2 1 4】

出証特 2003-3038970

(NADH/NADPHオキシダーゼ阻害活性試験)

(ウシ大動脈膜分画の調整)

酵素標品としてウシ大動脈膜分画を使用した。細切したウシ大動脈平滑筋層を鉄製臼で粉碎後、10倍量のホモジナイズバッファー (pH 7.4; 20 mM MOPS、250 mM Scro se) 中でホモジナイズし、1,000 g (15分、4℃)、10,800 g (15分、4℃) および29,000 g (15分、4℃) の分別遠心上清を、100,000 gで60分間遠心分離した p e l l e t を20 mM MOPSバッファー (pH 7.4) に再懸濁し、酵素標品とし、-80℃庫でストックした。

【0215】

(NADH/NADPHオキシダーゼ阻害活性の測定)

NADH/NADPHオキシダーゼ活性および化合物の阻害活性は、G r i e n d l i n g 等の方法 (G r i e n d l i n g K, O l l e r e n s h a w J D, M i n i e r i C A, A l e x a n d e r R W (1994) A n g i o t e n s i n I I s t i m u l a t e s N A D H a n d N A D P H o x i d a s e a c t i v i t y i n c u l t u r e d v a s c u l a r s m o o t h m u s c l e c e l l s. C i r c. R e s. 74; 1141-1148) を改良し、NADH/NADPHオキシダーゼ反応時に生ずる  $O_2^-$  を l u c i g e n i n による化学発光を定量することで算出した。すなわち、5  $\mu$ M l u c i g e n i n および100  $\mu$ M NADHを含む20 mM MOPSバッファー (pH 7.4) にNADH/NADPHオキシダーゼ酵素標品、ジメチルスルホキシドに溶解した本発明の化合物を添加して37℃で反応させた。酵素反応によって放出される  $O_2^-$  が l u c i g e n i n を励起することで生じる化学発光をルミネッセンスリーダーで検出し、酵素活性として定量した。

【0216】

(結果)

本発明の以下に例示する化合物は、すべてIC50値として1  $\mu$ M以下の値を示した：

A50、A55、A78、A79、A97、A99、A114、A117、A119、A123、A134、A139、A164、A198、A212、A215、A222、A227、A231、A234、A243、A247、A252、A253、A255、A259、A262、A268、A277、A293、A299、A302、A303、A309、A311、A316、A318、A326、A335。

【0217】

【発明の効果】

本発明は、上述した構成であるので、前述した課題が達成される。

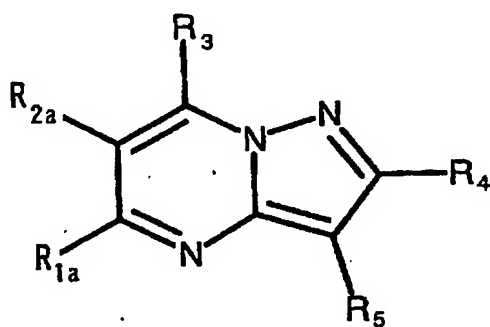
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本願発明は、NAD(P)Hを阻害することを目的とする。本願発明はまた、NAD(P)Hオキシダーゼを阻害することにより活性酸素(ROS, スーパーオキシド)産生を抑制し、種々の循環障害(炎症、循環障害、増殖活性の亢進等)に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等)を処置することを目的とする。

【解決手段】 式：

【化1】



(1a)

(式中、

R<sub>1a</sub> ~ R<sub>2a</sub> および R<sub>3</sub> ~ R<sub>5</sub> は、本明細書中で定義される)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【選択図】 なし



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001926]

1. 変更年月日 1990年 8月23日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

氏 名 塩野義製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**